

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine RIBEYROL

Présentée et soutenue le lundi 6 Février 2012

**LES ANTI TNF ALPHA :
PRESENTATION, INDICATIONS ET CONSEILS
ASSOCIES À LEUR DELIVRANCE EN OFFICINE**

Président :

M.Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Madame Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférence des universités
en pharmacologie (Directrice de thèse)

Madame Marie-christine MOREAU, Docteur en Pharmacie

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : PRESENTATION DES ANTI TNF	11
1. Rappel pharmacologique.....	12
1.1 Les cytokines	12
1.1.1 Cytokine majeur de la réaction inflammatoire : l'interleukine 1 ou IL-1	12
1.1.2 Cytokine clé du système inflammatoire et immunitaire : Le TNF alpha.....	14
1.2 Rôle du TNF alpha dans les pathologies inflammatoires chroniques.....	16
1.2.1 Lors des pathologies articulaires : la polyarthrite rhumatoïde.....	16
1.2.2 Lors des pathologies dermatologiques : le psoriasis cutané.....	17
2. Etanercept (ENBREL®) : protéine de fusion du récepteur p 75	18
2.1 Présentation du médicament	18
2.1.1 Propriétés pharmacodynamiques	18
2.1.1.1 Structure	18
2.1.1.2 Mode d'action	19
2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques	19
2.1.2.1 Absorption.....	19
2.1.2.2 Distribution.....	19
2.1.2.3 Métabolisme	20
2.1.2.4 Excrétion.....	20
2.1.3 Données pharmaceutiques.....	20
2.1.3.1 Présentations disponibles	20
2.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance	21
2.1.3.3 Conditions de prise en charge	22
2.2 Indication et posologie	24
2.2.1 Dans l'AMM.....	24
2.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde.....	24
2.2.1.2 Le Rhumatisme psoriasique :	25
2.2.1.3 La Spondylarthrite ankylosante.....	25
2.2.1.4 Le Psoriasis en plaque.....	25
2.2.1.5 L'Arthrite juvénile idiopathique.....	26
2.2.2 Intérêt de l'administration etanercept 25mg 2fois / semaine versus etanercept 50 mg 1 fois par semaine.....	26
2.2.3 Intérêt de l'association du méthotrexate et d'etanercept dans la prise en charge de la Polyarthrite rhumatoïde.....	27

3. Adalimumad : (HUMIRA®) : Anticorps monoclonal recombinant humain IgG1.	28
3.1 Présentation du médicament	28
3.1.1 Propriétés pharmacodynamiques	28
3.1.1.1 Structure.....	28
3.1.1.2 Mode d'action	28
3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	29
3.1.2.1 Absorption.....	29
3.1.2.2 Distribution.....	29
3.1.2.3 Elimination	30
3.1.3 Données pharmaceutiques.....	30
3.1.3.1 Présentations disponibles	30
3.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance.....	30
3.1.3.3 Conditions de prise en charge.....	31
3.2 Indication et posologie.....	31
3.2.1 Dans l'AMM	31
3.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde.....	32
3.2.1.2 Rhumatisme psoriasique	32
3.2.1.3 La Spondylarthrite ankylosante	32
3.2.1.4 La Maladie de Crohn.....	32
3.2.1.5 Le Psoriasis	33
3.2.1.6 L'arthrite juvénile idiopathique	34
4. Certolizumab pegol CIMZIA® : Inhibiteur du TNFα.....	35
4.1 Présentation du médicament	35
4.1.1 Propriétés pharmacodynamiques	35
4.1.1.1 Structure.....	35
4.1.1.2 Mode d'action	35
4.1.2 Propriétés pharmacocinétiques.....	35
4.1.2.1 Absorption.....	35
4.1.2.2 Distribution.....	34
4.1.2.3 Métabolisation et élimination.....	36
4.1.3 Données pharmaceutiques.....	36
4.1.3.1 Présentations disponibles	36
4.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance.....	36
4.1.3.3 Conditions de prise en charge.....	37
4.2 Indication et posologie	37

4.2.1 Dans l'AMM	37
4.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde :	37
PARTIE 2 : LES PATHOLOGIES TRAITÉES PAR LES ANTI TNF.....	39
1. En rhumatologie	40
1.1 La polyarthrite rhumatoïde (PR)	40
1.1.1 Définition et épidémiologie.....	40
1.1.2 Description de la maladie.....	41
1.1.2.1 Mécanismes physiopathologiques supposés de la PR	41
1.1.3 Démarche Diagnostic	45
1.1.3.1 Cliniques	45
1.1.3.2 Examens complémentaires.....	47
1.1.3.3 Outils diagnostiques.....	49
1.1.3.4 Evaluation de la PR.....	49
1.1.4 Démarche thérapeutique.....	50
1.1.4.1 Traitements symptomatiques.....	51
1.1.4.2 Les traitements de fond	52
1.1.5 Conclusion : évolution de la PR	55
1.2 Les spondylarthropathies.....	56
1.2.1 Spondylarthrite Ankylosante (SPA)	56
1.2.1.1 Définition et épidémiologie.....	56
1.2.1.2 Description de la maladie	57
1.2.1.3 Démarche diagnostic	58
1.2.1.4 Démarche médicamenteuse	63
1.2.1.5 Evolution de la maladie.....	66
1.2.2 Rhumatisme Psoriasique (RP)	67
1.2.2.1 Définition et épidémiologie.....	67
1.2.2.2 Aspect clinique	68
1.2.2.3 Démarche thérapeutique.....	69
1.2.2.4 Evolution	70
2. En dermatologie	71
2.1 Psoriasis en plaque	71
2.1.1 Définition et épidémiologie.....	71
2.1.2 Description de la maladie.....	72

2.1.2.1 Mécanisme physiopathologique hypothétique.....	72
2.1.2.2 Un renouvellement cutané accéléré	72
2.1.2.3 Les formes classiques du psoriasis	73
2.1.3 Diagnostic de la maladie et évaluation	74
2.1.3.1 Diagnostic de la maladie	74
2.1.3.2 Evaluation de la gravité	74
2.1.4 Traitement conventionnel du psoriasis	74
2.1.4.1 Les traitements locaux.....	74
2.1.4.2 La photothérapie.....	76
2.1.4.3 Traitements généraux.....	77
3. En gastrologie.....	79
3.1 La maladie de Crohn	79
3.1.1 Description de la maladie.....	79
3.1.1.1 Définition.....	79
3.1.1.2 Les symptômes de la maladie.....	79
3.1.1.3 Aspect caractéristique des lésions.....	79
3.1.2 Principe du traitement.....	80
3.1.3 Evolution de la maladie	81
PARTIE 3 : LE BON USAGE DES ANTI TNF ALPHA	82
1. Les pré-requis avant de débiter un traitement	83
1.1 Bilan pré-thérapeutique : l'interrogatoire.....	83
1.2 Le bilan pré-thérapeutique : réalisation de l'examen clinique.....	84
1.3 Les vaccinations.....	84
1.4 Les examens complémentaires à demander en première intention.....	84
2. Les contre-indications aux traitements	85
3. Les évènements indésirables pouvant survenir sous anti TNF α	86
3.1 Risques infectieux.....	86
3.1.1 La tuberculose	86
3.1.1.1. Rappel.....	86
3.1.1.2 Avant l'instauration du traitement anti TNF α	87
3.1.1.3 Découverte d'une tuberculose sous anti TNF α	89
3.1.1.4 Les signes évocateurs pour le pharmacien.....	89

3.1.2 Risques bactériens (autre que la tuberculose), infection opportuniste ou fongique.....	89
3.1.2.1 Avant l'instauration du traitement.....	90
3.1.2.2 Au cours du traitement.....	90
3.1.2.3 Signes évocateurs pour le pharmacien.....	90
3.1.3 Risque d'infection virale aiguë ou chronique.....	90
3.1.3.1 Avant l'instauration du traitement.....	90
3.1.3.2 Après l'instauration du traitement.....	91
3.1.3.3 Signes évocateurs pour le pharmacien.....	91
3.1.4 Conclusion.....	92
3.2 Risques de lymphomes et de cancers solides.....	93
3.2.1 Risque de lymphomes.....	93
3.2.1.1 Rappel sur le lymphome.....	93
3.2.1.2 Lymphomes et PR.....	93
3.2.1.3 Signes évocateurs d'un lymphome.....	93
3.2.2 Affection hématologique autre que le lymphome (leucémie aiguë, syndromes lymphoprolifératifs chroniques, leucémies lymphoïdes chroniques.....)	94
3.2.3 Risque de néoplasie solide.....	94
3.2.3.1 Quelques cas particuliers.....	95
3.2.3.2 Symptômes à surveiller.....	96
3.3 Risques cardiovasculaires.....	97
3.4 Risques neurologiques : maladies démyélinisantes.....	98
3.5 Réactions allergiques.....	99
3.5.1 Réactions systémiques.....	99
3.5.1.1 Réactions immédiates.....	99
3.5.1.2 Réactions retardées.....	99
3.6 Réactions au point d'injection.....	99
3.7 Autres réactions cutanées.....	101
3.8 Apparition d'auto anticorps.....	102
3.9 Conclusion : à retenir pour le pharmacien d'officine.....	103
4. Situations particulières.....	104
4.1 Associations médicamenteuses.....	104
4.1.1 Association anti TNF alpha et MTX.....	104

4.1.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde	104
4.1.1.2 Dans les spondylarthropathies	104
4.1.2 Association anti TNF α et traitement de fond.....	104
4.1.2.1 Dans la PR et les spondylarthropathies	104
4.1.3 Association anti TNF α et anti inflammatoire	105
4.1.4 Association anti TNF α et autres biothérapies.....	105
4.1.5 Conclusion : Quels traitements concomitants aux anti TNF α peut délivrer le pharmacien ?	105
4.2 Brûlures et traumatismes.....	106
4.3 Chirurgies et soins dentaires.....	107
4.3.1 Chirurgie programmée.....	107
4.3.2 Chirurgie « en urgence ».....	107
4.3.3 Soins dentaires	108
4.3.3.1 Soins usuels (caries, détartrage)	108
4.3.3.2 Soins à risques infectieux (extraction, abcès...).....	108
4.3.3.3 Implants.....	108
4.4 Les cures thermales	109
4.4.1 Bénéfices des cures thermales sur les rhumatismes inflammatoires	109
4.4.2 Le risque infectieux lié aux cures thermales	109
4.4.3 Recommandations concernant les cures thermales et les patients sous anti TNF α	109
4.5 Désirs de grossesse	110
4.5.1 Conduite à tenir sous Méthotrexate	110
4.5.1.1 Chez la femme	110
4.5.1.2 Chez l'homme	110
4.5.2 Conduite à tenir sous anti TNF α	110
4.5.2.1 Désirs de grossesse.....	110
4.5.2.2 Au cours du traitement par anti TNF α	111
4.5.1.3 Grossesse déclarée lors du traitement	111
4.5.1.4 Allaitement	112
4.6 Voyage.....	113
4.6.1 Avant le départ.....	113
4.6.1.1 Rappel sur les vaccins	113
4.6.2 Voyage en avion.....	114
4.6.2.1 Destination de l'Union Européenne	115

4.6.2.2 Sur le lieu du séjour.....	115
4.7 Conservation et administration	116
4.7.1 Conservation	116
4.7.2 Administration	116
CONCLUSION.....	119
TABLE DES FIGURES	120
LISTE DES TABLEAUX	121
LISTE DES ABREVIATIONS.....	122
BIBLIOGRAPHIE	123
ANNEXES.....	131

INTRODUCTION [1.2.3.4.5.6.7]

Après de nombreuses années de recherches décevantes sur les thérapeutiques anti lymphocytaires, sont apparues à la fin des années 1990, grâce à une connaissance plus approfondie des maladies inflammatoires chroniques, les thérapeutiques ciblées : les biothérapies. Les molécules disponibles sont les inhibiteurs de deux cytokines pivots de la réaction inflammatoire, le TNF α et L'IL1.

Sont actuellement disponible sur le marché un IL1 bloquant, l'anakinra et quatre TNF α bloquants. Parmi les anti TNF α , nous pouvons distinguer trois anticorps l'infliximab, l'adalimumad et certolizumab pegol, ainsi qu'un récepteur soluble, l'etanercept.

Ces biothérapies sont capables de s'attaquer, de manière ciblée, aux cellules de l'immunité permettant de réguler l'inflammation régionale et donc l'évolution de la maladie. Ces molécules ont totalement révolutionné la prise en charge et l'évolution des maladies chroniques graves et invalidantes, telles que la Polyarthrite rhumatoïde, la Spondylarthrite ankylosante, le Psoriasis sévère et sa forme rhumatismale, ainsi que certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Néanmoins, il s'agit de traitements coûteux, contraignants, exposant à de nombreux effets indésirables, obligeant à une éducation thérapeutique scrupuleuse du patient.

Au cours de ce travail, nous ne nous intéresserons qu'aux biothérapies anti TNF α disponibles à l'officine. Ceci en détaillant dans une première partie les molécules disponibles et leurs propriétés, dans une seconde partie les pathologies concernées par ces médicaments et dans une dernière les conseils associés à la délivrance en officine.

PARTIE 1 : PRESENTATION DES ANTI TNF

1. Rappel pharmacologique

1.1 Les cytokines [6. 8.9.10.11]

Suite à une agression, l'organisme synthétise des protéines permettant aux cellules de communiquer entre elles : les cytokines. Elles sont synthétisées et libérées par leurs cellules d'origine et agissent comme médiateurs cellulaires, en délivrant leurs messages par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Ce mécanisme a pour but d'initier, développer et achever les réponses inflammatoires et/ou immunitaires. Il s'agit de modifications adaptées et contrôlées afin de revenir à l'état initial avant l'agression.

Les cytokines sont des glycoprotéines solubles de petite masse moléculaire comprises entre 6000 et 60000 daltons. Chaque cytokine possède de nombreuses propriétés touchant presque toujours aux systèmes immunitaire, inflammatoire, et à la croissance cellulaire. Les deux cytokines majeures de la réaction inflammatoire sont l'IL-1 et le TNF α . Ces deux cytokines sont fortement connectées ; le TNF α et IL-1 semblent stimuler mutuellement leurs productions et leurs actions.

1.1.1 Cytokine majeure de la réaction inflammatoire : l'interleukine 1 ou IL-1 [8.10.11.12.13]

Le système IL-1 comprend deux molécules agonistes IL-1 α et IL-1 β , et une molécule antagoniste, IL-1Ra receptor antagonist (figure 1).

L'action biologique des IL1 est liée à leurs fixations aux récepteurs membranaires de type IL-1R1. Néanmoins, la liaison de IL-1 sur ce récepteur est inhibée par deux molécules : le récepteur de type II (IL-1RII) et IL-Ra. IL-RII est exprimé à la surface des cellules qui présentent aussi IL-1RI, et l'IL-Ra inhibe par compétition la liaison de l'IL-1 à l'IL-R1. Seule la fixation de l'IL-1 au récepteur IL-1R1 entraîne un signal.

Les IL1 α et β sont différentes par leur séquence d'acides aminés mais présentent les mêmes propriétés biologiques. Toutefois, l'IL1 α aura essentiellement des actions de messenger intracellulaire tandis que l'IL1 β assurera plutôt des activités extracellulaires.

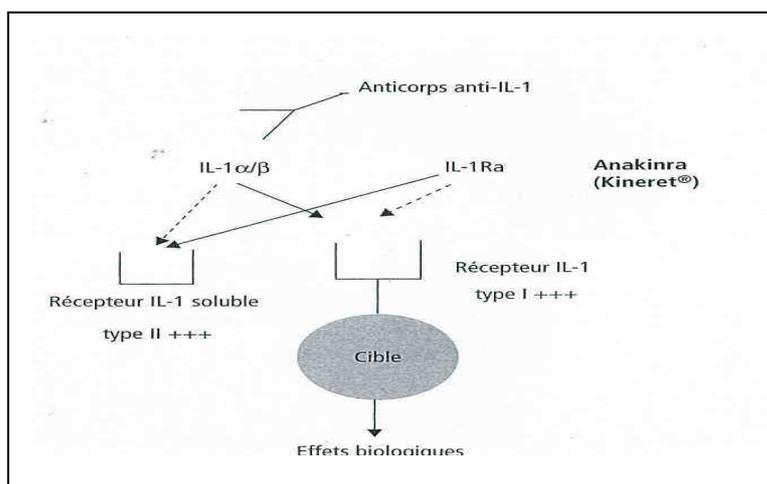


Figure 1. Modulation de l'action de l'IL1. (Extrait du traité de thérapeutique de rhumatologie)

Produite par de nombreuses cellules mais notamment les macrophages, l'IL1 possède des activités nombreuses et importantes, locales et systémiques. En effet, l'IL1 [10] :

- active l'expression de nombreux gènes qui interviennent dans la synthèse des médiateurs de l'inflammation ;
- agit sur le système nerveux entraînant fièvre, anorexie, stimulation de la production d'ACTH... ;
- stimule la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes : protéine C réactive, élément du complément ;
- agit sur l'hématopoïèse en activant plusieurs facteurs stimulateurs de colonies : granulocytoses, hyperplaquettose ;
- favorise la résorption osseuse...

La molécule permettant de moduler l'action de l'IL-1 est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 nommé anakinra KINERET® (demi-vie de 6 heures).

Ce médicament est indiqué dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante. La posologie est généralement de 100 mg par jour en injection sous cutanée.

Il est soumis à une prescription initiale hospitalière de un an, réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Le produit peut être dispensé en pharmacie d'officine.

1.1.2 Cytokine clé du système inflammatoire et immunitaire : Le TNF α [3.8.9.10.11]

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumoral Alpha) est une cytokine possédant des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Il s'agit d'une protéine de 188 acides aminés.

Le TNF α est libéré en réponse à une infection ou à la présence de cellules tumorales.

Le TNF α soluble (TNFs) est produit à partir du TNF alpha transmembranaire (Tm TNF α), exprimé à la surface des macrophages, des lymphocytes et autres types de cellules. Le TNFs est ainsi obtenu par la transformation du Tm TNF α grâce à une métalloprotéine (TNF α convertase enzyme ou TACE).

Il existe donc deux types de TNF α , la forme soluble TNF α et la forme transmembranaire Tm TNF α .

Le TNFs et le Tm TNF sont capables de se fixer sur les deux types de récepteurs TNFR1 (p55) et TNFR2 (p75) (Figure 2). Ces récepteurs existent naturellement sous formes soluble ou membranaire. Le récepteur R1 est présent dans la majorité des cellules alors que R2 est surtout présent à la surface des cellules endothéliales et des leucocytes. On peut noter également que le TNFR1 est couplé aux effecteurs de l'apoptose alors que le TNFR2 est associé à des systèmes de transduction impliqués dans la prolifération cellulaire.

De manière générale, le récepteur TNFR1 aurait tendance à activer la réaction inflammatoire alors que la forme TNFR2 la régulerait.

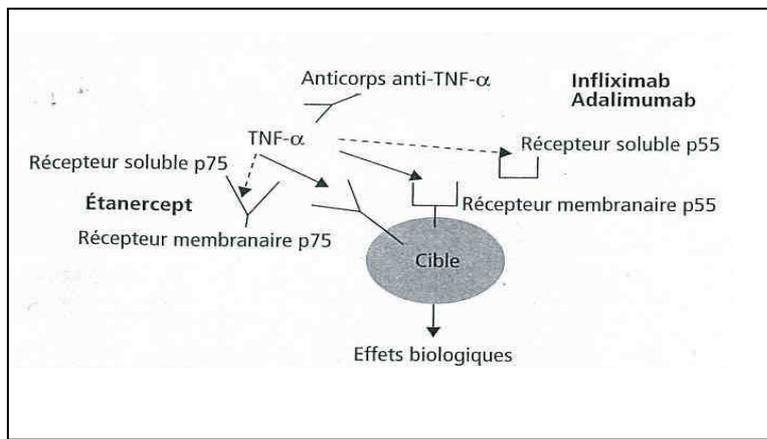


Figure 2. Modulation de l'action du TNF α . (Extrait du traité de thérapeutique rhumatologique)

Le TNF α a de nombreux effets directs et indirects [10]:

- effet pro-inflammatoire direct et indirect par libération des cytokines IL-1, IL-6, de l'interféron- β et de TGF- β ;
- effet antitumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes ;
- stimulation de l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes ;
- effet procoagulant indirect (via les protéines de l'inflammation, dont le fibrinogène) ;
- effet pyrogène direct et indirect par induction d'autres cytokines pro-pyrogènes (IL-1, IL-6) qui aboutissent à la libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique ;
- effets complexes sur la production de radicaux libres. L'intensité de cet effet contribuerait aux effets vasoplégiques et dépresseurs cardiaques du TNF-alpha. (Cas des chocs septiques) ;
- effets sur le métabolisme : hyperglycémie ; augmentation des acides gras libres et des triglycérides qui correspondent à un catabolisme intense (le TNF-alpha a longtemps été appelé 'cachectine') ;
- augmentation de la libération d'ACTH, de GH, de TSH, de catécholamines... Le TNF et sa cascade d'effets pro-inflammatoires sont un facteur de stress majeur ;
- sécrétion par le foie des protéines de l'inflammation, notamment la protéine C réactive (CRP) ;

- diminution de la concentration plasmatique de zinc et de fer qui sont captés par le foie ;

À l'état physiologique il existe des mécanismes naturels de régulation :

- les cytokines pro inflammatoires sont jugulées par les cytokines anti inflammatoires (IL4, IL10, TGF β) ;
- la forme soluble du TNFR semblerait bloquer l'action du TNF α en l'empêchant de se fixer sur les récepteurs des cellules cibles.

1.2 Rôle du TNF α dans les pathologies inflammatoires chroniques

1.2.1 Lors des pathologies articulaires : la polyarthrite rhumatoïde [14.15.16.17]

La polyarthrite rhumatoïde se caractérise par une destruction ostéocartilagineuse progressive.

Les lésions observées résultent d'au moins trois mécanismes :

- une prolifération synoviale excessive qui forme un tissu inflammatoire invasif, le pannus.
- une destruction cartilagineuse provoquée par les synoviocytes et les chondrocytes, stimulés par des cytokines (TNF α , IL-1..).
- une destruction osseuse induite par l'activation des ostéoclastes.

Le TNF cytokine pro-inflammatoire agit directement sur la résorption osseuse en favorisant la différenciation des ostéoclastes et, indirectement, en stimulant la production de RANKL.

Le TNF α est présent en quantité importante au niveau de l'articulation. Le récepteur soluble du TNF α semblerait réguler le TNF α . Néanmoins, même s'il a été observé une quantité importante, ceci semble être en quantité insuffisante pour inactiver le TNF α .

Cet excès de TNF α entraîne donc une inflammation importante responsable de signes cliniques douloureux et d'une détérioration au long cours. Le taux élevé de

TNF α est corrélé avec la sévérité de la maladie.

1.2.2 Lors des pathologies dermatologiques : le psoriasis cutané [18.19]

Le TNF α est la molécule inflammatoire au centre de la physiopathologie du psoriasis, en effet il contribue au développement, à la prolifération et à la persistance de plaques de psoriasis. Il augmente l'inflammation (déjà présente au début de la maladie), l'hyper prolifération des kératinocytes et le développement des plaques de psoriasis. Dans ce cas aussi, la concentration de TNF α est bien plus importante que chez un individu sain.

Les biothérapies anti TNF α disponibles pour lutter contre cette inflammation sont les suivantes :

- **Etanercept** (ENBREL®), protéine de fusion du récepteur p75.
- **Infliximab** (REMICADE®), anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1.
- **Adalimumab** (HUMIRA®), anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.
- **Certolizumab** (CIMZIA®), fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG)

Les différentes stratégies pour inhiber le TNF α sont donc les suivantes :

- **neutraliser** le TNF α après sa production (anticorps monoclonaux) : HUMIRA®, CIMZIA® utilisent ce procédé.
- **mimer** les cibles du TNF α (récepteurs solubles) ce qui revient en fait à une neutralisation du TNF α par une molécule qui n'a pas la structure primaire d'une IgG : ENBREL® utilise ce mécanisme d'action.

2. Etanercept (ENBREL®) : protéine de fusion du récepteur p 75 [1.2.3.4.20.21]

2.1 Présentation du médicament

2.1.1 Propriétés pharmacodynamiques

Physiologiquement, le TNF α est probablement régulé par son propre récepteur soluble. Ce récepteur normalement présent à la surface cellulaire peut se retrouver sous forme soluble après clivage. C'est cette forme soluble qui permettrait une régulation du TNF α en s'y fixant avant qu'il ne puisse se fixer à la forme membranaire.

2.1.1.1 Structure [3]

ENBREL® fait partie de la classe pharmaco thérapeutique des immunosuppresseurs. Il s'agit d'une protéine de fusion soluble et dimérique (Figure 3), formée de deux copies de la portion extracellulaire du récepteur TNFR2 (p75) humaine et de la portion constante Fc d'une immunoglobuline G de sous type 1 humaine. L'origine murine ou humaine du fragment Fc conditionne l'activité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'etanercept. Ce fragment lui confère une demi-vie plasmatique plus longue. Cette molécule est obtenue par génie génétique et exprimée à partir de cellules de hamster.

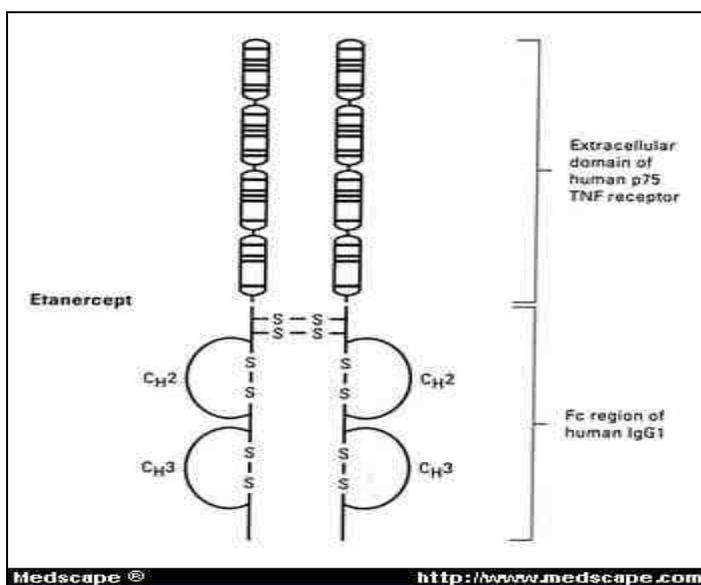


Figure 3. Structure d'etanercept (Extrait de www.medscape.com consulté le

10/09/11)

2.1.1.2. Mode d'action [3.5]

Le mécanisme supposé d'etanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF α à la surface cellulaire. Lorsque l'etanercept fixe le TNF α , celui-ci devient inactif, bloquant la cascade de réactions inflammatoires normalement induite par cette cytokine. Etanercept semblerait aussi moduler les réponses biologiques d'autres molécules contrôlées ou régulées en aval par le TNF α . Il faut savoir que ce récepteur dimère soluble présente une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères (TNFR1 et 2). Cela fait de lui un inhibiteur compétitif bien plus puissant que la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires.

2.1.2. Propriétés pharmacocinétiques [3.5]

Les données pharmacocinétiques sont similaires chez l'homme et la femme, ainsi qu'il ne semble pas y avoir de variations ni ethniques ni liées à l'âge.

L'etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire est de 150 kilodaltons. Son activité est déterminée en mesurant sa capacité à neutraliser l'inhibition de la croissance des cellules A375 médiées par le TNF α .

2.1.2.1 Absorption [5.4]

L'etanercept ne peut être administré par voie orale compte tenu de sa composition protéique, il est donc administré par voie sous-cutanée. L'etanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection, la concentration maximale est atteinte pour un temps moyen de 46 heures et la clairance est de 0.066 l/h (0.066 l/h chez les patients atteints de PR contre 0.111l/h chez les volontaires sains). L'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion lui confère une demi-vie plasmatique plus longue, estimée à **70 heures**.

2.1.2.2 Distribution

La biodisponibilité de l'etanercept est de l'ordre de 76 % avec un volume de

distribution d'environ 10,4 litres. La molécule est largement distribuée à travers l'organisme et le tissu synovial.

2.1.2.3 Métabolisme [3]

Une fois le TNF α fixé à l'etanercept, ce complexe est ensuite métabolisé par une multitude de réactions protéolytiques.

2.1.2.4 Excrétion [20]

L'excrétion est rénale et/ou biliaire. L'élimination de la très grande majorité de la molécule est réalisée par le système réticulo-endothélial hépatique ou splénique. La clairance est de 0.066l /heure.

2.1.3 Données pharmaceutiques

2.1.3.1 Présentations disponibles [20. 22. 23.24]

L'etanercept est une molécule commercialisée par le laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France.

Il s'agit d'un médicament d'exception donc il présente une vignette blanche entourée d'un liseré vert.

Il existe différentes présentations disponibles de la plus ancienne à la plus récente :

- **Poudre et solvant pour solutions injectables** à 25 mg et 50 mg. Le coffret contient quatre flacons de poudre ainsi que quatre seringues pré-remplies de solvant, quatre aiguilles, quatre adaptateurs pour flacon et huit tampons alcoolisés. Cette forme est progressivement remplacée par la seringue pré-remplie.

- **La poudre et solvant pour solution injectable à 25mg/ml** reste commercialisée pour un usage pédiatrique. Cette forme permet d'ajuster la dose à injecter en fonction du poids de l'enfant (0,4 mg/kg administré deux fois par semaine.). Le coffret contient quatre flacons de poudre, quatre seringues pré-

remplies de solvant, huit seringues vides, vingt aiguilles et vingt quatre tampons alcoolisés.

- **La seringue pré-remplie** est commercialisée depuis mars 2007. Cette forme est disponible en deux dosages, 25 et 50 mg. Le coffret comprend une boîte de quatre seringues pré-remplies et huit tampons alcoolisés.

- Une dernière forme toute récente, janvier 2010, **le stylo pré-rempli (stylo MYCLIC®)**, cette présentation est disponible en un seul dosage de 50 mg. Le coffret contient quatre stylos pré-remplis et huit tampons alcoolisés.

Date des AMM :

- ENBREL® 25 mg et 50 mg, solutions injectables en seringue pré-remplie : 26 septembre 2006.
- ENBREL® 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique : 4 août 2006.
- ENBREL® 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 16 septembre 2002.
- ENBREL® 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 28 avril 2005.
- ENBREL® 50 mg, solution injectable en stylo pré-rempli : 16 juillet 2009.

2.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance [25. 20.26]

Conditions de prescription

Ce médicament entre dans la catégorie des médicaments à prescription restreinte. Il s'agit aussi d'un médicament d'exception.

L'etanercept est un médicament liste I, soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés à certains spécialistes : en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie (selon l'AMM).

Elle peut donc être rédigée par un médecin hospitalier ou un médecin libéral attaché à une structure hospitalière. Le médecin habilité à prescrire ce médicament doit le prescrire sur une ordonnance de médicaments d'exception. Un renouvellement

mensuel peut être assuré par le spécialiste en ville pendant 6 mois.

Conditions de dispensation

La dispensation de ce médicament peut s'effectuer à l'officine de ville. Une ordonnance de médicament d'exception doit être présentée.

Les médicaments d'exception sont des spécialités pharmaceutiques coûteuses présentant des indications précises et dont le remboursement est limité à certaines indications thérapeutiques (précisées dans la fiche d'information thérapeutique).

Lors de la première délivrance d'ENBREL® à l'officine : le pharmacien doit vérifier s'il s'agit d'une ordonnance de médicaments d'exception, et que le patient présente une prescription initiale hospitalière. Cette ordonnance est composée de quatre volets autoduplicants. Le pharmacien doit s'assurer qu'elle soit remplie conformément aux dispositions de la fiche d'information thérapeutique, et complétée avec la date de dispensation, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la quantité délivrée, le cachet de la pharmacie sur les quatre volets.

Le volet 1 est à rendre au patient. Les volets 2 et 3 sont à adresser à l'organisme d'assurance maladie avec la feuille de soins électronique (FSE). Le volet 4 est à conserver par le pharmacien pour les renouvellements et peut servir de pièce justificative en cas de litige.

Lors du renouvellement, le pharmacien facture sur présentation du volet 1. Une copie de ce volet sera à transmettre en même temps que la FSE à l'assurance maladie. Le pharmacien doit compléter les volets 1 et 4 par la date de dispensation, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier et la quantité délivrée.

2.1.3.3 Conditions de prise en charge [20.26]

La commission de transparence de l'AFSSAPS établit, après avis du haut comité médical de la sécurité sociale, une fiche thérapeutique décrivant les caractéristiques de la spécialité et les seules indications qui autorisent le remboursement.

ENBREL® est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière de un an. La prescription initiale et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. Seules les indications définies dans la fiche d'information thérapeutique permettront le

remboursement.

Indications prises en charge [20] :

Polyarthrite rhumatoïde :

En association au méthotrexate, traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte et en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication), ENBREL® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate.

Il a été montré qu'ENBREL®, seul ou en association au méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie, et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasis :

Traitement du rhumatisme psoriasis actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL® améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasis et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes poly articulaires symétriques de la maladie.

Spondylarthrite ankylosante :

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Psoriasis en plaques :

Traitement du psoriasis en plaques grave chronique de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la

ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Arthrite juvénile idiopathique :

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. ENBREL® n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans.

ENBREL® 25 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique.

Suivant ces conditions, le médicament sera pris en charge à 65 % par l'assurance maladie.

[2.2 Indication et posologie \[22\]](#)

[2.2.1 Dans l'AMM](#)

2.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde

En association au méthotrexate, traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication), ENBREL® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate.

Il a été montré qu'ENBREL®, seul ou en association au méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Posologie : il est recommandé d'administrer 25 mg d'ENBREL® 2 fois par

semaine. Néanmoins, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'une dose de 50 mg par semaine ont été démontrées.

2.2.1.2 Le Rhumatisme psoriasique :

Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL® améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

2.2.1.3 La Spondylarthrite ankylosante

Traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Posologie pour le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante :
administration de deux fois par semaine de 25 mg d'ENBREL® ou d'une fois par semaine d'ENBREL® à 50 mg.

2.2.1.4 Le Psoriasis en plaque

Traitement du psoriasis en plaques grave chronique de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

Posologie : La dose recommandée est de 25 mg administrée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Toutefois, une dose de 50 mg deux fois par semaine peut être réalisée jusqu'à 12 semaines, suivie de deux doses de 25 mg par semaine ou une dose de 50 mg par semaine. Un traitement doit être

poursuivi jusqu'à obtention de la rémission, ceci au maximum jusqu'à un maximum de 24 semaines. Un traitement continu peut être réalisé chez certains patients. N'ayant pas de résultats favorables après 12 semaines, le traitement devra être arrêté.

2.2.1.5 L'Arthrite juvénile idiopathique

Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Il n'existe aucune donnée clinique disponible pour l'enfant de moins de 4 ans.

Posologie :

-enfant de 4 ans et plus: 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrés deux fois par semaine, avec un intervalle de 3-4 jours entre deux injections.

-enfant (8 ans et plus): Administration de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines. Le traitement devra être interrompu après 12 semaines, en l'absence d'amélioration.

Ajustement de la posologie. [4.11]

Concernant les sujets âgés (au-delà de 65 ans) ainsi que les insuffisants rénaux, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. L'administration et la posologie sont les mêmes que dans la tranche 18-64 ans.

[2.2.2 Intérêt de l'administration etanercept 25mg 2fois / semaine versus etanercept 50 mg 1 fois par semaine. \[28.29\]](#)

Il n'y avait pas de supériorité de l'association etanercept 50 mg 1 fois par semaine versus etanercept 25 mg 2 fois par semaine.

2.2.3 Intérêt de l'association du méthotrexate et d'etanercept dans la prise en charge de la Polyarthrite rhumatoïde. [30]

En 2000, l'étude TEMPO a eu pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'association méthotrexate/etanercept versus méthotrexate seul et etanercept seul. Cette étude a été réalisée sur une période de deux ans, composée de 682 patients atteints de polyarthrite évoluant en moyenne depuis 6 ans, et en échec à au moins un traitement de fond autre que le méthotrexate. Les résultats ont montré une supériorité clinique et radiologique de l'association sur ces monothérapies respectives.

3. Adalimumad : (HUMIRA®) : Anticorps monoclonal recombinant humain IgG1.

3.1 Présentation du médicament

3.1.1 Propriétés pharmacodynamiques

3.1.1.1 Structure [31.32.33]

L'adalimumab fait partie de la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain IgG1 spécifique au TNF α . L'Adalimumad possède donc des extrémités variables capables de reconnaître spécifiquement le TNF α (Figure 4). Cet anticorps est exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

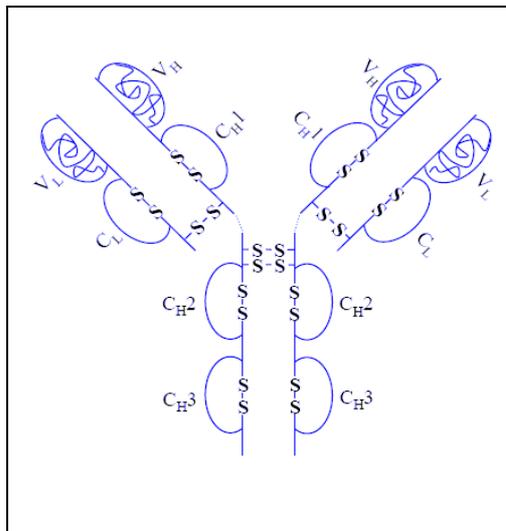


Figure 4. Structure de l'adalimumab. (Extrait de <http://www.pharmaceutical-technology.com> consulté le 12/09/11)

3.1.1.2 Mode d'action [34]

L'adalimumab se lie spécifiquement au TNF α empêchant ainsi son interaction avec ses récepteurs TNFR1 et TNFR2 présents à la surface des cellules. Cette interaction permet la neutralisation des fonctions biologiques du TNF α . La fixation de cet anticorps sur le TNF permet également la modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF (y compris le taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes).

Lors de la polyarthrite rhumatoïde, après traitement par adalimumab, on observe :

- une diminution du taux des marqueurs de la phase aiguë de l'inflammation (CRP, VS et IL6) ;
- une diminution des taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMP-1 et MMP-3) responsables de la destruction cartilagineuse ;
- une amélioration des signes hématologiques de l'inflammation chronique.

Lors de la maladie de Crohn, on observe :

- une diminution du taux de CRP ;
- une réduction du nombre de cellules exprimant les marqueurs de l'inflammation ;
- une réduction de l'expression du TNF ;
- une cicatrisation de la muqueuse du colon.

3.1.2 Propriétés pharmacocinétiques [33.34]

3.1.2.1 Absorption

L'administration de l'adalimumab doit être effectuée par voie sous-cutanée. L'absorption et la distribution sont lentes avec un pic de concentration sérique atteint 5 jours environ après l'administration de 40 mg d'adalimumab. Le temps de demi-vie est d'environ **deux semaines**. La biodisponibilité absolue moyenne est estimée à 64% après une administration de 40 mg en sous-cutanée.

3.1.2.2 Distribution

Après une administration de environ 40 mg, la clairance est de 11 à 15 ml/heure, le volume de distribution est compris entre 5 et 6 litres. La concentration d'adalimumab dans le liquide synovial était comprise entre 31 à 96% des concentrations sériques. Après administration toutes les deux semaines de 40 mg d'adalimumab chez des adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, les concentrations moyennes au creux

étaient de l'ordre de 5 µg/ml sans méthotrexate et de 8 à 9 µg /ml avec méthotrexate. D'autre part, les concentrations sériques minimales à l'état d'équilibre augmentent de façon dose dépendante.

3.1.2.3 Elimination

La durée d'élimination pouvant aller jusqu'à 5 mois, une surveillance devra être maintenue même après l'arrêt du traitement.

3.1.3 Données pharmaceutiques

3.1.3.1 Présentations disponibles [33.34]

Cette molécule commercialisée par le laboratoire ABBOTT est disponible sous deux présentations :

- HUMIRA® 40mg : **solution injectable en seringue pré-remplie. (AMM : 08/09/2003)** Deux seringues pré remplies en verre de 0,8 mg avec deux tampons alcoolisés.
- HUMIRA® 40mg : **solution injectable en stylo pré-rempli. (AMM : 07 /11/2006)** Boite de deux stylos pré-remplis de 0,8 mg avec deux tampons alcoolisés.

3.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance [26]

Il s'agit d'un médicament sur liste I et soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle.

La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, gastroentérologie, chirurgie digestive, dermatologie, pédiatrie et médecine interne.

Il s'agit d'un médicament d'exception. La prescription doit donc être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception et doit être conforme aux indications présentes dans la fiche d'information thérapeutique. HUMIRA® est soumis aux mêmes règles de délivrance et de renouvellement que le médicament ENBREL®.

3.1.3.3 Conditions de prise en charge

Pour une prise en charge à 65 % par la sécurité sociale, celui-ci devra impérativement être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception et doit être conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique.

3.2 Indication et posologie

3.2.1 Dans l'AMM [22]

3.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde [22]

HUMIRA® en association au méthotrexate est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate ;
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.

HUMIRA® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.

Il a été montré qu'HUMIRA® en association au méthotrexate ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Posologie [35]: Chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, la posologie recommandée d'HUMIRA® est une dose unique de 40 mg d'adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée. L'administration de méthotrexate doit être continuée pendant le traitement par HUMIRA®.

Les glucocorticoïdes, les salicylés, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques peuvent être poursuivis pendant le traitement par HUMIRA®. En monothérapie, certains patients chez qui l'on observe une diminution de leur

réponse à HUMIRA® peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'adalimumab toutes les semaines.

3.2.1.2 Rhumatisme psoriasique [22] :

HUMIRA® est indiqué pour le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate.

Il a été montré qu'HUMIRA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore les capacités fonctionnelles.

3.2.1.3 La Spondylarthrite ankylosante [22] :

HUMIRA est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Posologie pour le Rhumatisme Psoriasique et la spondylarthrite :

La posologie est de 40 mg d'adalimumab en dose unique toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée.

3.2.1.4 La Maladie de Crohn [22] :

HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Pour le traitement d'induction, HUMIRA® doit être administré en association avec des corticoïdes. HUMIRA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée.

Posologie [36] : Chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'HUMIRA® est de 80 mg à la semaine 0, suivi de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'évènements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les 2 semaines, en injection sous-cutanée. Si un patient a arrêté le traitement par HUMIRA® et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, HUMIRA® pourra être ré-administré. L'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de 8 semaines après la dose précédente est limitée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients, chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée, peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg d'HUMIRA® toutes les semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

3.2.1.5 Le Psoriasis [22] :

HUMIRA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Posologie [37] : La posologie recommandée d'HUMIRA® pour débiter le traitement chez l'adulte est de 80 mg par voie sous-cutanée. La posologie se poursuivra une semaine après par 40 mg en voie sous-cutanée une semaine sur deux. La poursuite du traitement au-delà de 16 semaines doit être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.

3.2.1.6 L'arthrite juvénile idiopathique [37] :

HUMIRA® en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'adolescent de 13 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond.

HUMIRA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

Posologie :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

HUMIRA® n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 4 ans. Des données limitées sont disponibles sur le traitement par HUMIRA® chez l'enfant de poids inférieur à 15 kg.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 4 à 12 ans :

La posologie recommandée d'HUMIRA® pour les patients âgés de 4 à 12 ans atteints d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est de 24 mg/m² de surface corporelle jusqu'à une dose unique maximale de 40 mg d'adalimumab toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. Le volume d'injection est déterminé en fonction de la taille et du poids du patient.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire de 13 à 17 ans :

Pour les adolescents âgés de 13 à 17 ans, une dose de 40 mg est administrée toutes les 2 semaines, quelle que soit la surface corporelle.

Un stylo de 40 mg et une seringue pré-remplie de 40 mg sont également disponibles pour les patients afin d'administrer une dose entière de 40 mg.

4. Certolizumab pegol CIMZIA® : Inhibiteur du TNF α

4.1 Présentation du médicament

4.1.1 Propriétés pharmacodynamiques

4.1.1.1 Structure [22.38.39]

Il s'agit d'un fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). Cette molécule est exprimée par un *escherichia coli*, puis purifiée et conjuguée à un PEG.

4.1.1.2 Mode d'action [22]

CIMZIA® a une affinité importante pour le TNF α , il s'y fixe avec une constante de dissociation de 90 pmol. Cette molécule neutralise de manière sélective le TNF α mais en revanche, pas la lymphotoxine bêta (TNF β). Il a été démontré qu'elle neutralisait le TNF α membranaire et soluble de façon dose dépendante. D'autre part, CIMZIA® ne possède pas de région Fc, présent normalement sur un anticorps complet, c'est pour ceci qu'il ne fixe pas le complément et ne provoque pas de cytotoxicité, à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

4.1.2 Propriétés pharmacocinétique

4.1.2.1 Absorption [22]

Après l'administration sous-cutanée (cuisse ou abdomen), les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes entre la 54^{ème} et la 171^{ème} heure. Sa biodisponibilité est approximativement de 80%.

4.1.2.2 Distribution [22]

Le volume de distribution a été estimé à 8,01 l chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

4.1.2.3 Métabolisation et élimination [22]

Comme nous l'avons déjà souligné, cette molécule a subi une pégylation. Il s'agit de la fixation de polymères de PEG aux peptides par liaison covalente. Cette pégylation confère à la molécule une demi-vie d'élimination plus longue par différents mécanismes, incluant une diminution de la clairance rénale, une diminution de la protéolyse et une diminution de l'immunogénicité. Sa demi-vie terminale est de l'ordre de **14 jours** (grâce au PEG la demi-vie est comparable à celle d'un anticorps complet). Sa clairance a été estimée à 21ml/h. Concernant l'élimination, le fragment Fab contient des composés protéiques qui sont dégradés par protéolyse en peptides et acides aminés, et le composant PEG déconjugué est rapidement éliminé dans le plasma et est excrété par voie rénale.

NB : aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale et hépatique sur la pharmacocinétique de certolizumab pegol. De même, aucune étude spécifique n'a été effectuée sur le sujet âgé.

4.1.3 Données pharmaceutiques [38]

4.1.3.1 Présentations disponibles [38]

CIMZIA® se présente en solution injectable de 200 mg de certolizumab pegol. La spécialité est commercialisée sous forme de 2 seringues pré-remplies de 1ml et de deux tampons alcoolisés.

4.1.3.2 Conditions de prescription et de délivrance [38]

Il s'agit d'un médicament sur liste I et soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie et en médecine interne.

Il s'agit d'un médicament d'exception. La prescription doit donc être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception. Pour permettre un remboursement, ce médicament doit être conforme aux indications présentes dans la fiche d'information thérapeutique (cf. paragraphe indication AMM). CIMZIA® est soumis aux mêmes règles de délivrance et de renouvellement que les deux précédents médicaments.

4.1.3.3 Conditions de prise en charge

Pour une prise en charge à 65 % par la sécurité sociale, celui-ci devra impérativement être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception et doit être conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique.

4.2 Indication et posologie [20]

4.2.1 Dans l'AMM

4.2.1.1 La Polyarthrite rhumatoïde [20] :

CIMZIA® est indiqué, en association au méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate, est inadéquate. CIMZIA® peut être administré en monothérapie, en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par méthotrexate est inadaptée. Mais Il a été montré que CIMZIA® ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association au méthotrexate.

Posologie : La dose initiale recommandée de CIMZIA® pour les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 400 mg (2 injections de 200 mg chacune, le même jour) aux semaines 0, 2 et 4, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg toutes les 2 semaines. Lorsque cela est approprié, l'administration de methotrexate devra être poursuivie pendant le traitement par CIMZIA®. [20]

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement. [20]

Ces nouveaux traitements ont permis une prise en charge thérapeutique révolutionnaire des maladies inflammatoires chroniques (MIC). Afin d'orienter le mieux possible les patients, il est indispensable de décrire les pathologies traitées par ces thérapeutiques et de connaître les critères qui permettent la mise en place des biothérapies. Lors de cette seconde partie, nous décrivons les MIC traités par ces biothérapies, leurs traitements conventionnels et leurs évolutions.

PARTIE 2 : LES PATHOLOGIES TRAITEES PAR LES ANTI TNF

1. En rhumatologie

1.1 La polyarthrite rhumatoïde (PR)

1.1.1 Définition et épidémiologie [40.41.42.43]

La PR est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) (la prévalence est estimée 0,3 et 0,8% de la population adulte). Cette maladie est classée parmi les maladies dites systémiques (dues à la l'existence de manifestations extra articulaires) et auto-immunes (en raison d'auto anticorps comme le facteur rhumatoïde). Elle est caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées, vers une déformation et la destruction des articulations atteintes. Les articulations perdent petit à petit leurs fonctionnalités. La PR est à l'origine d'un handicap plus ou moins important, évoluant au fil du temps vers une aggravation plus ou moins importante, il s'agit d'une maladie très hétérogène.

Cette pathologie se manifeste généralement vers 50 ans, mais elle peut s'observer à tout âge. Elle est trois fois plus fréquente chez la femme (à 50 ans) mais cette différence de sexe ratio tend à s'atténuer progressivement après 65 ans.

La PR est une maladie poly factorielle (comme beaucoup de maladies auto-immunes) résultant de facteurs psychologiques (20 à 30% des PR débutent après un évènement marquant de la vie personnelle), endocriniens, environnementaux, génétiques et immunologiques. Les facteurs génétiques ne représentent qu'environ 30% des facteurs favorisant la PR (70 à 90% des malades sont porteurs d'un antigène HLA DR4 ou HLA DR1). Le reste relève de facteurs environnementaux encore mal connus, à l'exception du tabac, identifié comme un facteur de risque de développer une PR.

1.1.2 Description de la maladie

1.1.2.1 Mécanismes physiopathologiques supposés de la PR [43]

Plusieurs mécanismes semblent être responsables d'une inflammation exagérée au niveau de l'articulation, entraînant secondairement sa dégradation. En effet, il y a une activation incontrôlée de la réponse immunitaire innée et acquise ayant de lourdes conséquences. On peut fragmenter le mécanisme de la PR en différentes phases : d'initiation, de recrutement et d'inflammation mais, en réalité, tous ces mécanismes sont très imbriqués les uns dans les autres.

1.1.2.1.1 Phase d'initiation [43.44.45]

Les éléments déclenchant la PR sont encore inconnus. Néanmoins, un peptide antigénique inconnu semble déclencher une réponse inflammatoire innée, incontrôlée.

L'immunité innée est une réponse immunitaire, non spécifique, en réaction à un élément étranger. Associée à cette réponse inflammatoire non spécifique, il y aurait aussi une réactivation des récepteurs Toll like. Ces récepteurs semblent pouvoir déclencher la réaction inflammatoire et la maintenir.

Lors de cette phase d'initiation, de nombreuses cellules vont être recrutées au niveau de l'articulation, notamment les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules sont responsables de la production de nombreuses cytokines, notamment pro inflammatoires. Dans la PR, on a pu démontrer un déséquilibre entre les cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL1, IL6...) et les cytokines anti inflammatoires en faveur des cytokines pro inflammatoires.

1.1.2.1.2 Phase de recrutement et d'inflammation [43]

À l'immunité innée, s'ajoute l'immunité acquise : il s'agit d'une réponse spécifique contre un antigène. Les lymphocytes T et B (cellules présentatrices de l'antigène) en sont les principaux acteurs. Les lymphocytes B ont plusieurs fonctions telles que, présenter l'antigène, produire et stimuler la production de nombreuses cytokines,

notamment pro inflammatoires ainsi que produire des auto anticorps liés à la PR comme le facteur rhumatoïde et, surtout, les anticorps anti CCP. Les lymphocytes T activés induisent une réponse de type TH1 qui se traduit par une production d'interferon et d'interleukines, puis de cytokines pro inflammatoires. Enfin, les cellules effectrices de l'articulation, les synovites, les chondrocytes, les ostéoclastes jouent un rôle important. L'activation des synoviocytes favorise la pérennisation de l'inflammation et la prolifération du pannus. Ces cellules vont à leur tour produire des médiateurs solubles, notamment des cytokines pro inflammatoires, facilitant l'activation des chondrocytes et des ostéoclastes responsables de la destruction cartilagineuse et osseuse.

1.1.2.1.3 Rôles des cytokines [43]

Comme nous l'avons précédemment présenté, lors de la PR, il existe un excès important en cytokines pro inflammatoires (TNF α , IL1, IL6).

L'IL1 β et le TNF α sont des cytokines clés de l'inflammation articulaire contrôlant la production de nombreuses autres cytokines et chimiokines, mais aussi des molécules d'adhésion, favorisant le recrutement et l'activation des cellules dans la synoviale, y compris les cellules endothéliales, les fibroblastes, les chondrocytes et les ostéoblastes. Ces cytokines interviennent directement dans le processus de l'inflammation, la prolifération synoviale, la dégradation osseuse et cartilagineuse. En effet, le TNF α est capable d'accroître la résorption osseuse en activant directement la voie ostéoclastique ou en stimulant la production de RANK Ligand.

1.1.2.1.4 Phase de réparation

La phase de réparation a lieu en même temps que la phase de destruction. Elle fait intervenir des facteurs de croissance et le TGF beta. Elle est responsable de la fibrose articulaire. Cette phase est insuffisante pour lutter contre la destruction cartilagineuse et osseuse.

1.1.2.1.5 Au niveau de l'articulation [43.46]

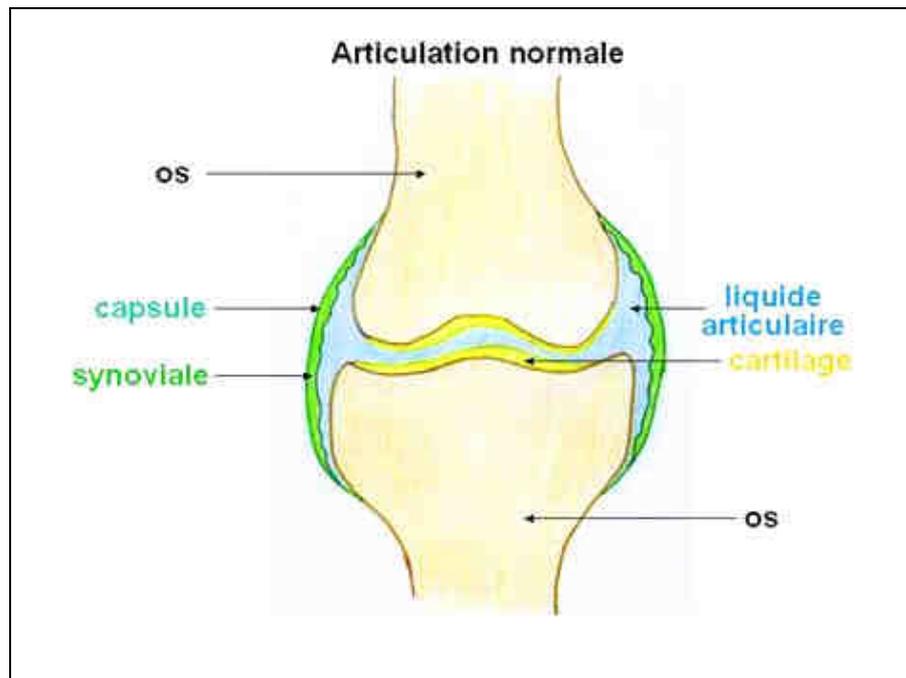


Figure 5. Schéma d'une articulation normale. (Extrait du site de la société française de rhumatologie consulté le 15/10/11)

La synoviale est la membrane qui tapisse l'intérieur de la cavité articulaire et qui sécrète le liquide articulaire (Figure 5). Le liquide synovial permet la lubrification de l'articulation. Lors de la PR, la membrane synoviale est le siège d'une inflammation. Elle sécrète une grande quantité de liquide articulaire qui s'accumule dans l'articulation créant un épanchement de synovie. L'articulation est gonflée et douloureuse. Il s'agit d'un mécanisme non spécifique à PR.

Cette inflammation devient chronique et aboutit à la formation d'un pannus synovial responsable, en l'absence de traitement, d'une destruction progressive de l'articulation.

La PR se caractérise par une destruction ostéocartilagineuse progressive, entraînant (en l'absence de traitement) des lésions anatomiques irréversibles, responsables d'une incapacité fonctionnelle.

Les lésions observées dans la PR aboutissant à la destruction ostéoarticulaire sont les suivantes (Figure 6):

- la synoviale est le siège d'une inflammation importante. Une prolifération excessive de cette membrane forme un tissu inflammatoire invasif, le pannus.
- les cytokines pro inflammatoires (TNF alpha, IL1...) stimulent les synoviocytes et les chondrocytes, qui produisent des enzymes, les métalloprotéinases, entraînant la destruction cartilagineuse.
- la destruction osseuse induite par l'activation des ostéoclastes.

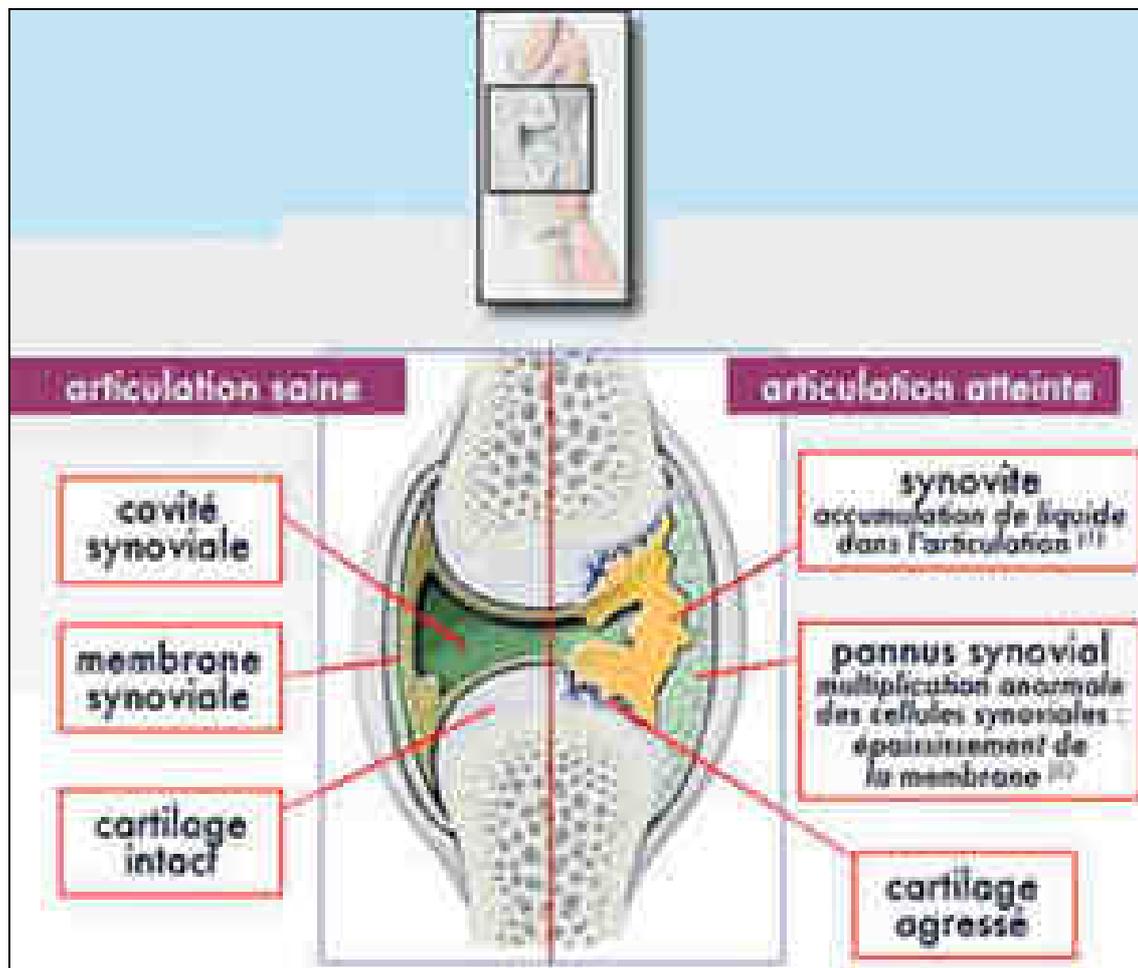


Figure 6. Atteinte articulaire lors de la PR. (Extrait du site <http://www.santelog.com> consulté le 20/10/11)

Il est important de noter que seul le rachis dorsal, lombaire et sacro-iliaque n'est jamais touché. En revanche, les mains sont touchées dans 90% des cas, les poignets dans 70% et les pieds dans 90%.

1.1.3 Démarche Diagnostic [44.45.46.48.49]

Le diagnostic de la PR doit être effectué le plus rapidement possible. En effet, au début de la maladie, le traitement a plus de chances d'être efficace. À ce stade de la maladie, il n'existe pas encore de lésions irréversibles et les traitements « de fond » actuels sont capables de limiter la progression de la maladie. C'est ce que l'on appelle « la fenêtre d'opportunité thérapeutique ». Le consensus international actuel propose d'effectuer la démarche thérapeutique en trois étapes (dixit Combes) :

- Première étape: reconnaître un rhumatisme inflammatoire débutant pouvant correspondre à une PR; ceci repose sur des arguments cliniques dont le meilleur est l'existence de deux articulations gonflées, mais également un dérouillage matinal de plus de 30 min sur les articulations périphériques et une douleur à la pression transverse des avant-pieds et des métacarpo-phalangiennes;
- deuxième étape: éliminer un autre rhumatisme inflammatoire défini (diagnostic différentiel)
- troisième étape: recherche devant cette PR "probable" des éléments permettant de prédire l'évolution vers une polyarthrite chronique et destructrice (recherche des facteurs pronostiques).

1.1.3.1 Cliniques [43.46]

1.1.3.1.1 Forme classique

Il s'agit dans la majorité des cas (70%), d'une Polyarthrite classique bilatérale.

Le diagnostic sera facilement évoqué chez une femme aux alentours de 50 ans qui se plaint de douleurs typiquement **inflammatoires des extrémités** avec une prédilection très nette aux **membres supérieurs**, pour les poignets, les Métacarpophalangienne (MCP) et les interphalangiennes proximales (IPP) des deux mains, ainsi que pour les **membres inférieurs** (les avant-pieds).

Le rythme des douleurs est caractéristique des RIC : Les douleurs sont **inflammatoires** avec une recrudescence nocturne dans la deuxième partie de la

nuit, associée à un **enraidissement matinal supérieur à une demi-heure**.

Le diagnostic de cette polyarthrite est très caractéristique lorsqu'il touche les mains, les poignets, les doigts (en épargnant toujours les inter phalangiennes distales IPD), les avant-pieds de manière **bilatérale et symétrique**.

À noter que toutes les articulations périphériques peuvent être touchées ainsi que le rachis cervical, en revanche, le rachis dorsal et lombaire ainsi que les sacro-iliaques seront épargnés.

Les articulations (IPD) des doigts sont toujours épargnées. Une atteinte des IPD oriente toujours vers un rhumatisme psoriasique.

À l'examen, les articulations sont gonflées car elles sont le siège d'un petit épanchement le plus souvent palpable et douloureux lors de la pression.

1.1.3.1.2 Les formes cliniques moins typiques

Il est possible d'observer une simple polyarthrite pouvant inaugurer une authentique polyarthrite pendant quelques mois.

On peut également observer une mono, voire une oligoarthrite pendant quelques semaines ou quelques mois avant de devenir plus caractéristique.

Enfin chez les patients plus âgés, on observe parfois un début explosif volontier rhizomélique, pouvant prendre un masque d'une pseudopolyarthrite rhizomélique.

1.1.3.1.3 Signe extra articulaire [43.45.47]

Un examen général est bien entendu nécessaire pour rechercher d'éventuels signes extra articulaires, tout en sachant qu'ils sont exceptionnels au tout début de la maladie. Des nodules sous cutanés dits « nodules rhumatoïdes » s'observent dans 10% des cas.

Nous pouvons observer des nodosités rhumatoïdes aux coudes qui sont un élément d'orientation diagnostique très important.

Après l'examen clinique (si celui-ci oriente vers une PR), il sera nécessaire d'effectuer des examens complémentaires.

1.1.3.2 Examens complémentaires [43,48]

1.1.3.2.1 Exploration biologique

L'exploration biologique comprend les examens suivants :

- NFS, VS, CRP : afin de rechercher un syndrome inflammatoire ;
- bilan hépatocellulaire ;
- créatininémie ;
- bandelette urinaire (uricémie) ;
- Facteur Rhumatoïde(FR) :

Il s'agit d'une immunoglobuline de type IgM (le plus souvent) dirigée contre les IgG humaines. Le FR est retrouvé dans 50 à 60% des cas au début de la maladie et il n'est pas de bon pronostic. Sa spécificité n'est que de 75 à 85% et sa sensibilité de 70 à 80%. La positivité de ces facteurs rhumatoïdes n'est pas très spécifique mais représente tout de même un très bon élément d'orientation diagnostique.

Le FR n'a pas de rôle direct dans la synovite rhumatoïde mais dans les manifestations extra articulaires : la vascularite. En effet, les dépôts de complexes immuns, activent le complément responsable de l'inflammation vasculaire.

- Anticorps anti protéines citrullinés (anti CCP) :

Ce paramètre est très intéressant dans le diagnostic précoce de la PR. Son dosage est spécifique à environ 95% de la PR, néanmoins on peut le retrouver dans certaines maladies inflammatoires et sa sensibilité n'est que de l'ordre de 65%.

Elément d'interprétation des résultats (HAS 2007) :

- On considère que la positivité d'au moins l'un des deux tests (FR et anticorps antiCCP) constitue un élément fort en faveur d'un diagnostic de PR.
- La négativité simultanée des deux tests ne permet pas d'éliminer le diagnostic.
- La présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique de la maladie.

1.1.3.2.2 Exploration radiologique [43]

Afin d'asseoir le diagnostic, un bilan radiographique sera indispensable. Au minimum, il devra comporter des clichés des mains et poignets de face et des clichés des avant-pieds de face et déroulés. Sur ces clichés, il faudra rechercher de petites lésions débutantes, le plus souvent présentes au niveau des avant-pieds, en particulier sur la cinquième tête métatarsienne correspondant au signe de Braun. Cette image est pathognomonique d'une polyarthrite rhumatoïde.

À ce stade deux possibilités :

- soit le diagnostic paraît très probable avec des douleurs typiquement inflammatoires, une distribution périphérique bilatérale symétrique compatible, un bilan biologique positif avec des anti CCP positif et des facteurs rhumatoïdes positifs. Dans ce cas-là, il ne sera pas nécessaire de réaliser d'autres examens complémentaires en dehors d'un cliché pulmonaire qui doit être systématiquement réalisé afin d'éliminer une sarcoïdose.

- soit le diagnostic n'est pas confirmé parce que l'aspect clinique n'est pas caractéristique et que le bilan biologique n'apporte pas d'éléments suffisants, le bilan radiographique est négatif (ce qui est fréquent au début), alors on pourra compléter le bilan par une échographie des doigts ou des pieds à la recherche de microlésions radiologiquement encore invisibles, ou mieux par une I.R.M des mains ou des avant-pieds afin de confirmer la présence d'une synovite bilatérale et symétrique au niveau des MCP et IPP des deux mains ou des MTP des deux pieds.

Il est également recommandé de rechercher les manifestations extra articulaires ainsi que d'éventuels facteurs de risques cardiovasculaires (la PR étant un facteur de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire).

1.1.3.3 Outils diagnostiques [42.46]

1.1.3.3.1 ACR/EULAR 2010

Afin d'effectuer le diagnostic de la PR, on utilise les critères de l'American Collège of Rheumatologie ACR/EULAR 2010 (Figure 7), ces critères permettent de diagnostiquer plus précocement la maladie et de mettre en place le plus rapidement un traitement de fond.

Articulations impliquées		
2-10 grosses articulations		1
1-3 petites articulations		2
4-10 petites articulations		3
>10 articulations		5
Sérologie		
FR faiblement positif ou anti-CCP		2
FR fortement positif ou anti-CCP		3
Marqueurs de la phase aiguë		
CRP anormale ou VS anormale		1
Durée des symptômes		
≥ 6 semaines		1

www.medical-congress.com EULAR 2010 - D'après la présentation de Celina Alves - OP0039

Figure 7. Critères ACR/EULAR 2010. (Extrait du site <http://www.medical-congress.com> consulté le 15/10/11)

Chaque item est côté. Une valeur supérieure à 6 permet de poser le diagnostic de la PR.

1.1.3.4 Evaluation de la PR [48]

Il est très important de savoir apprécier "l'agressivité" de cette polyarthrite afin d'adapter le plus rapidement possible le meilleur traitement.

Il n'existe pas une polyarthrite mais des polyarthrites. En effet, il existe d'indiscutables polyarthrites rhumatoïdes d'évolution très lente et très peu agressives, parfaitement contrôlées grâce au traitement, et malheureusement des formes beaucoup plus invalidantes qui peuvent même, malgré les traitements modernes, rester évolutives.

Les facteurs pronostiques de la maladie [48] sont les suivants :

- le nombre d'articulations touchées.
- l'intensité du syndrome inflammatoire.
- la présence de facteurs rhumatoïdes.
- la présence d'anticorps anti CCP.
- la présence d'érosion en imagerie.
- un DAS supérieur à 3,2.
- un HAQ supérieur ou égal à 0,5.

1.1.3.4.1 Disease **Activity Score 28** : DAS 28 [50]

L'indice DAS 28 mesure un **score d'activité de la PR**. Le calcul de cet indice est recommandé.

Grâce à cet indice, on peut définir :

- une PR de faible activité : $DAS < \text{ou} = 2,4$
- une PR modérément active : $2,4 < DAS \leq 3,7$
- une PR active : $DAS > 3,7$

1.1.3.4.2 Health Assessment Questionnaire : HAQ

Il est conseillé d'évaluer le handicap fonctionnel par le HAQ. Il s'agit d'un indice reflétant les capacités fonctionnelles du patient. Huit domaines d'activité de la vie quotidienne sont explorés à travers 2 à 3 questions pour chacun.

S'habiller et se préparer, manger, hygiène, préhension, se lever, marcher, atteindre et attraper, autres activités.

1.1.4 Démarche thérapeutique [41.43.45.46]

La découverte d'une arthrite débutante doit déclencher une prise en charge précoce (Figure 8).

Le traitement a pour but :

- de soulager les douleurs grâce aux traitements symptomatiques et aux traitements locaux ;
- de ralentir l'évolution de la maladie (traitement de fond) ;
- de maintenir la fonction articulaire et prévenir les déformations.

1.1.4.1 Traitements symptomatiques

Leurs rôles est de soulager le malade mais ils ont peu, voire pas d'impact sur l'évolution de la maladie. On peut utiliser les antalgiques et anti-inflammatoires par voie orale.

1.1.4.1.1 Les antalgiques de niveau I ou les associations de niveau II

L'antalgique le plus utilisé est le paracétamol seul ou en association à un antalgique de pallier II (tramadol). Il faut noter que les antalgiques morphiniques sont rarement utilisés.

1.1.4.1.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Parmi AINS, sont utilisés fréquemment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase². Leur toxicité digestive est limitée comparée aux autres AINS.

1.1.4.1.3. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes

La cortisone n'est utilisée qu'en alternative ou en complément d'autres traitements, et en cas de polyarthrite rhumatoïde active invalidante, insuffisamment soulagée par les anti-inflammatoires. L'utilisation de la cortisone se fera à des posologies à 10 mg d'équivalent prednisone soit 5 à 7 mg. Des bolus cortisoniques peuvent être utilisés lors des poussées inflammatoires (allant de 500 mg à 1g de méthylprednisolone par jour durant 1 à 3 jours). Le but de ces bolus est de traiter de façon symptomatique d'une part, mais aussi de casser la poussée évolutive de la maladie.

La prévention des effets indésirables doit être systématique (œdème, ostéoporose, fuite potassique...).

NB : A priori, il n'est pas nécessaire de suivre un régime à des posologies inférieures à 10 mg.

1.1.4.2 Les traitements de fond

Les anciens traitements de la polyarthrite ont progressivement, totalement disparu. Citons le plus ancien, le plus connu, les sels d'or qui ne sont plus actuellement utilisés.

Pour les formes mineures ou les formes de chevauchement entre une polyarthrite et un lupus encore appelé Rupus, on pourra utiliser le PLAQUENIL® hydrochloroquine mais, en réalité, tous ces traitements ont été détrônés par le Méthotrexate.

Le choix et l'adaptation des traitements de fond doivent être réalisé par le rhumatologue qui se base sur :

- l'estimation de la sévérité potentielle de la maladie ;
- le rapport bénéfice/risque compte tenu de l'évolutivité de la maladie ;
- la rapidité d'action : les anti-TNF α , le leflunomide (ARAVA®), le méthotrexate (NOVATREX®) ont une action rapide ;
- la démonstration d'un effet sur la réduction de la progression des signes radiologiques (les anti-TNF α , leflunomide, méthotrexate et sulfasalazine) ;
- l'existence éventuelle de comorbidités associées. [43]

1.1.4.2.1 Le méthotrexate [52]

En première intention, en l'absence de contre-indication (néphropathie, hépatopathie, désir de grossesse, infection...), le traitement utilisé sera le méthotrexate. La posologie initiale est de **10 mg/ semaine**, pouvant aller de 7,5 à 25 mg par semaine (la posologie sera adaptée à l'index de masse corporelle (IMC) et à la fonction rénale) **administré une fois par semaine en une ou deux prises** (mais toujours le même jour). Nous conseillons une administration le lundi (pour la prise en charge de l'éventuel risque allergique)

L'augmentation de la posologie sera réalisé lors de la mise en évidence d'une insuffisance de réponse thérapeutique, évaluée notamment par le calcul de la différence entre le DAS 28 initial (avant traitement) et le DAS 28 final (après traitement).

Il est **impératif** d'associer des folates pour la prévention des troubles digestifs et ceci le jeudi soit 48 heures après l'administration du méthotrexate.

Le méthotrexate nécessite une surveillance biologique tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, puis tous les mois avec une surveillance de la numération formule sanguine des plaquettes, des TGO TGP, des phosphatases alcalines, de la créatinine. Afin d'apprécier l'évolutivité du rhumatisme inflammatoire, il est de rigueur de réaliser une CRP tous les mois au début puis tous les deux à trois mois.

1.1.4.2.2 Léflunomide ARAVA® [43]

En cas d'échec du méthotrexate ou d'intolérance, le léflunomide sera utilisé à raison de 20 mg par jour. Initialement ce traitement était proposé après une dose de charge pendant deux jours. Cette dose de charge est maintenant abandonnée.

Ce traitement nécessite une surveillance tous les 15 jours pendant les trois premiers mois, puis tous les mois des mêmes paramètres biologiques que pour le méthotrexate. Une surveillance de la tension artérielle doit être réalisée régulièrement car il existe quelques risques d'hypertension (rôle du pharmacien).

1.1.4.2.3. Evolution du traitement

Ces deux traitements de fond nécessiteront quatre à six semaines avant d'être pleinement efficaces. Durant ce délai, l'utilisation des antalgiques, des anti-inflammatoires (les anti-inflammatoires ne sont pas contre-indiqués avec le méthotrexate car celui-ci est utilisé à faible dose), une corticothérapie est tout a fait possible.

La posologie du méthotrexate pourra être adaptée toutes les six semaines en fonction de l'évolution clinique. Néanmoins, la posologie du léflunomide ne pourra être modifiée.

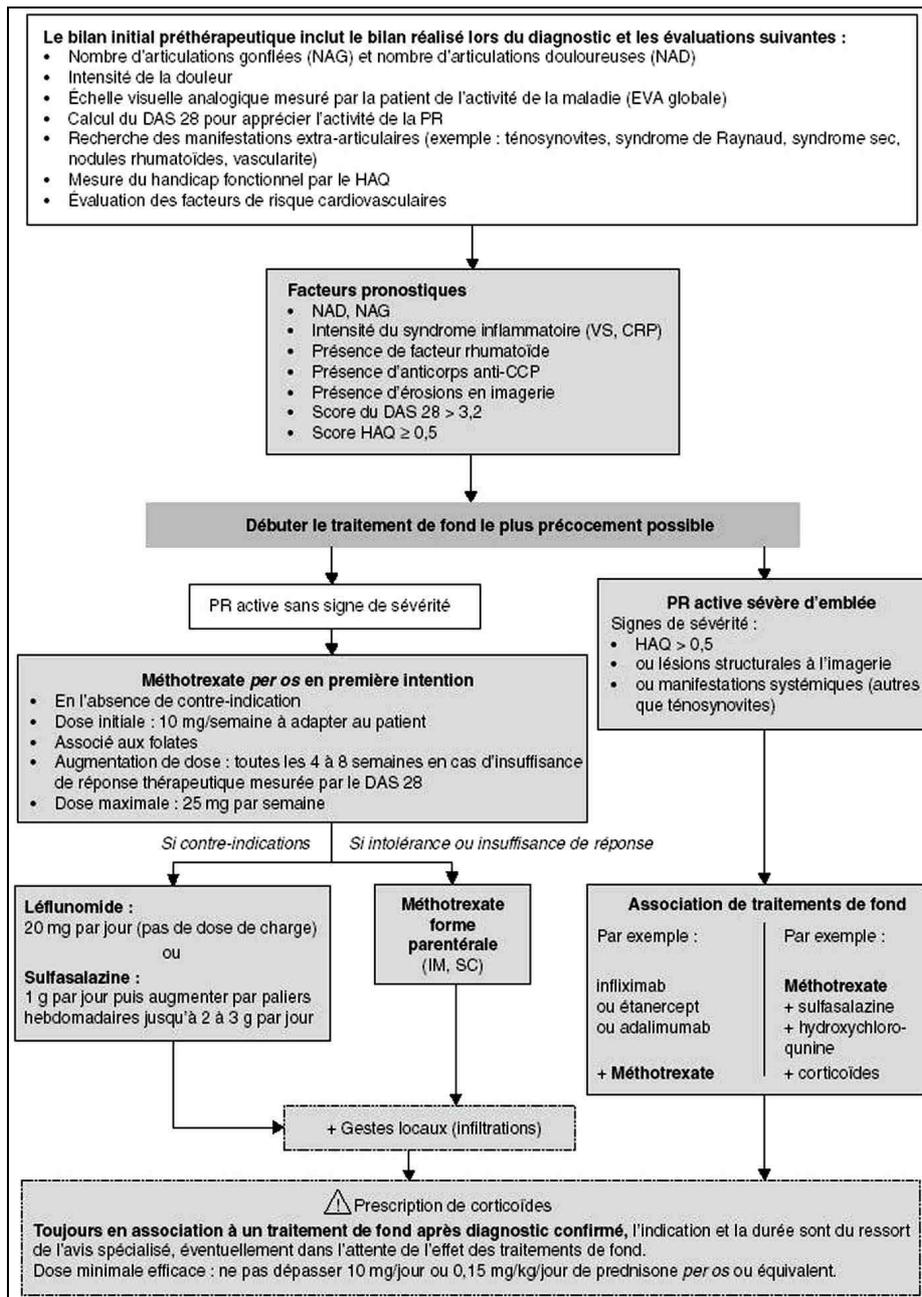


Figure 8. Recommandation HAS pour la prise en charge de la PR. (extrait du site HAS)

1.1.4.2.4 Quel patient doit-on mettre sous biothérapies ? [48.53]

À côté de ces traitements classiques, et le plus souvent en deuxième intention, sont utilisés les anti-TNF. Ces anti-TNF α sont, au cours de la polyarthrite rhumatoïde, toujours associés au méthotrexate ou au léflunomide.

Pour mettre en place un traitement par anti TNF α , trois critères doivent être remplis [54] :

- le diagnostic de PR doit être certain en s'appuyant sur les critères de EULAR/ACR 2010 (cf. paragraphe 1.1.3.3 outils diagnostiques)
- l'activité inflammatoire et la sévérité de la PR doivent être confirmées avec un DAS 28 > 5.1, associées éventuellement à une aggravation des lésions structurales.
- la PR doit être en échec des traitements de fond habituels, Méthotrexate ou léflunomide, et cette polyarthrite doit rester évolutive.

Bien entendu, il faudra s'assurer de l'absence de contre-indication aux anti-TNF.

1.1.5 Conclusion : évolution de la PR [43.46]

Une fois installée, la PR tend progressivement vers une aggravation et une extension vers d'autres articulations. La maladie s'étend petit à petit vers d'autres articulations à l'occasion de poussées évolutives. Les poussées peuvent être entrecoupées d'accalmies, voire de rémissions vraies.

Néanmoins, l'association Méthotrexate/anti-TNF représente une avancée spectaculaire dans les traitements de la polyarthrite. Grâce à cette association, on peut espérer stabiliser les polyarthrites et éviter les destructions articulaires, ainsi que la perte des fonctions articulaires que l'on observait autrefois.

1.2 Les Spondylarthropathies [43]

Le concept de spondylarthropathie regroupe des RIC qui partagent un terrain génétique commun (l'antigène HLA B27), ainsi que certaines manifestations cliniques communes (l'atteinte de l'enthèse notamment) (Figure 9). Ce concept regroupe **la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasis, les arthrites réactionnelles, les arthrites associées aux entérocolopathies inflammatoires** et les spondylarthropathies indifférenciées. La prévalence globale est de 0.35% en France.

1.2.1 Spondylarthrite ankylosante (SPA) [54, 55, 56,57]

1.2.1.1 Définition et épidémiologie

La SPA ou pelvispondylite rhumatismale est un RIC touchant avec prédilection les structures axiales, rachis et sacro iliaque. Les spondylarthrites sont réparties en trois sous-groupes suivant la présentation clinique prédominante : axiale, périphériques articulaires ou périphériques enthésiques. Il s'agit d'une atteinte des enthèses (contrairement à la PR) avec une tendance à l'ankylose osseuse par ossification sous ligamentaire et des enthèses. Une atteinte des articulations périphériques et des manifestations extra articulaires peut aussi se présenter. La prévalence de cette maladie est de 0,2 à 1,1 et l'incidence est de 0,5 à 14 pour 100000/an. Les chiffres sont très variables selon les pays, les populations blanches sont plus touchées que les populations d'Afrique noire et d'Asie. La SPA semble toucher majoritairement le sexe masculin, le sexe ratio est de 1,5 (variable selon les études) mais la fréquence des cas féminins semble aussi sous-estimée. La SPA survient dans la majorité des cas avant l'âge de 30 ans (80 % des cas) il existe aussi des formes à début juvénile (avant 16 ans) dans 10 à 15 % des cas et des formes à début tardif (après 50 ans) dans 5% des cas. Pour finir, il faut noter une fréquence importante des formes familiales (HLA B 27+), 5 à 20 % des malades auraient au moins un parent atteint de la maladie. L'évolution chronique de la SPA s'effectue par poussées plus ou moins interrompues par des phases de rémission et à l'origine d'un handicap fonctionnel important.

1.2.1.2 Description de la maladie [54, 55,56]

1.2.1.2.1 Etiologie de la maladie

1.2.1.2.1.1 Le Human Leukocyte Antigen-B27 : HLA B27

L' HLA B27, qui est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), est très fortement associé avec la SPA. La prévalence du HLA B27 dans la population caucasienne est de 6 à 8 % et de 90% chez les personnes atteintes de la maladie, il s'agit de l'une des plus fortes associations connues entre un antigène HLA et une maladie. Il existe une dizaine de sous-types de HLA B27 inégaux dans leurs associations à la maladie. La physiopathologie de la SPA est encore mal comprise, une des hypothèses serait que le HLA B27 porterait des motifs analogues à certains déterminants antigéniques bactériens (mimétisme). Ceci faciliterait, lors d'une infection, une rupture de la tolérance vis-à-vis du HLA B27. Le HLA B27 empêcherait l'élimination des bactéries (les hypothèses sont nombreuses).

Il est probable que les spondylarthropathies soient liées à une réponse immunitaire anormale, d'origine génétique, à des micro-organismes en contact avec les muqueuses.

1.2.1.2.1.2 L'environnement

Il faut noter que certaines personnes ne présentent pas l'antigène HLA B 27 et sont malades, il y a donc d'autres facteurs environnementaux (stress ...) qui rentrent en jeu. Les études à ce sujet sont rares.

1.2.1.2.2 Physiopathologie de la SPA [57]

Au cours de la spondylarthrite, le processus inflammatoire touche une cible anatomique principale : l'enthèse (Figure 9). L'enthèse constitue la jonction entre, d'une part, les ligaments, les tendons et la capsule et, d'autre part, l'os. L'inflammation semble débuter dans la plaque osseuse sous-chondriale provoquant une érosion de cette plaque osseuse. Cette érosion précoce constitue le premier signe radiologique discret du foyer infectieux. Le processus inflammatoire gagne les espaces ostéo-médullaires sous-jacents (infiltrat lymphocytaires et macrophagiques) : c'est l'ostéite. Le processus de cicatrisation de cette érosion

conduit à une fibrose ayant la caractéristique de s'ossifier. C'est à ce stade qu'apparaissent les enthésophytes caractéristiques de la maladie. Ces mécanismes créent la triade érosion-ostéite-ossification.

D'autre part, dans environ un tiers à la moitié des cas, on observe de véritables synovites.

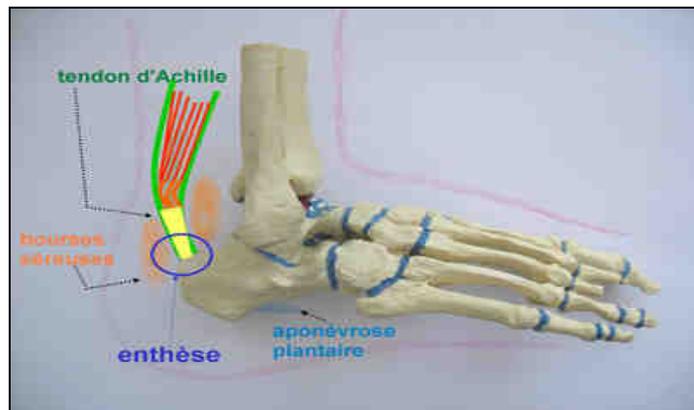


Figure 9. Présentation de l'enthèse. (Extrait du site de l'association de rhumatologie consulté le 20/11/11)

1.2.1.3 Démarche diagnostic [54]

Pour permettre un diagnostic efficace de la maladie, il faudra effectuer un interrogatoire minutieux à la recherche des antécédents personnels ou familiaux évocateurs, ainsi qu'un examen clinique attentif. À l'issue de ces premiers éléments, il sera utile de rechercher les critères radiologiques (sacro illite) et biologiques pour compléter le diagnostic.

1.2.1.3.1 Cliniques [58,54]

On distingue habituellement trois formes cliniques :

- La forme axiale pure qui peut toucher l'ensemble de la colonne vertébrale et des sacro-iliaques.
- Une forme périphérique qui touche essentiellement les articulations périphériques des membres supérieurs ou inférieurs.
- Une forme mixte associant les formes axiales et périphériques.

1.2.1.3.1.1 La forme axiale

La forme axiale pure est la forme la plus fréquente et la plus caractéristique. Elle touche plus souvent un homme jeune qui se plaint de douleurs dorso-lombaires ou lombaires basse d'horaire inflammatoire. L'inflammation des enthèses du rachis et des sacro iliaques est responsable de ce syndrome axial.

Dorsolombalgies inflammatoires

Il s'agit de dorsolombalgies d'horaire inflammatoire (réveils nocturnes en deuxième partie de la nuit avec un dérouillage matinal de plus de 30 minutes) aggravées par le repos et cédant à l'activité physique.

Fessalgies

La sacro-iliite se traduit par des douleurs dans la fesse d'horaires inflammatoires. Cette douleur est unie ou bilatérale, ou à bascule. Elle peut être localisée ou responsable d'une sciatalgie postérieure qui ne dépasse pas le genou, pseudo-sciatique.

L'atteinte thoracique n'est pas constante mais tout à fait caractéristique avec des douleurs très inflammatoires.

1.2.1.3.1.2 Les formes périphériques

Les formes périphériques sont moins fréquentes mais peuvent être très caractéristiques. Ce syndrome est présent dans 50% des cas. Il s'agit d'une oligoarthrites des membres inférieurs, touchant préférentiellement les grosses articulations, notamment le genou (++) et la cheville.

À l'inverse de la polyarthrite rhumatoïde, on note très souvent des phénomènes inflammatoires locaux avec un gonflement articulaire et une rougeur cutanée pouvant entraîner une inflammation globale d'un orteil, encore appelé orteil saucisse.

1.2.1.3.1.3 Atteintes enthésopathies périphériques

Il s'agit de la traduction clinique des enthésites. L'atteinte la plus fréquente et la plus caractéristique est la talalgie, l'atteinte de l'enthèse du tendon d'achille. La talalgie est d'horaire inflammatoire, survenant au lever et s'atténuant au cours de la journée.

Il s'agit d'une douleur bilatérale ou à bascule, très évocatrice quand elle survient chez le sujet jeune.

1.2.1.3.1.4 Manifestations extra-articulaires [54]

Elles sont nombreuses : atteintes cutanées, ophtalmiques, digestives (manifestations inflammatoires intestinales)...

L'atteinte cutanée, le psoriasis, est la plus fréquente des manifestations extra-articulaires. Elle touche environ 15 à 20% des patients (la prévalence du psoriasis dans la population générale est d'environ 3%). L'atteinte cutanée précède très souvent (environ 2/3 des cas) la maladie rhumatologique avec une moyenne d'environ 10 ans entre les deux maladies. Néanmoins, le psoriasis associé à la SPA ne diffère pas d'un psoriasis isolé.

L'atteinte ophtalmique est l'atteinte systémique la plus fréquente lors de la SPA. Il s'agit d'uvéïte antérieure aiguë non granulomateuse présente dans 10 à 30% des cas. Elle peut être bilatérale, unilatérale ou à bascule. Les principaux symptômes sont l'œil rouge douloureux avec photophobie et vision floue. Cette manifestation est révélatrice de la maladie dans 2% des cas et évolue de façon indépendante par rapport à l'affection rhumatismale. Une prise en charge trop tardive de la maladie peut mettre en jeu le pronostic visuel.

L'atteinte digestive : ces spondylarthropathies peuvent s'accompagner des maladies digestives chroniques, les MICI. Ces troubles digestifs doivent être systématiquement recherchés à l'interrogatoire, éventuellement par des examens complémentaires.

Ces troubles digestifs peuvent précéder la maladie ou, au contraire, être découverts alors que cette spondylarthrite évolue depuis plusieurs années.

1.2.1.3.2 Examens complémentaires permettant le diagnostic [54,55,56,58]

1.2.1.3.2.1 Formes axiales

1.2.1.3.2.1.1 Examens biologiques

La recherche du **syndrome inflammatoire** est indispensable, paradoxalement celui-ci peut être absent, ce qui n'élimine pas le diagnostic. La présence d'un syndrome

inflammatoire apporte des arguments indiscutables en faveur de ce rhumatisme.

La **recherche du HLA B 27** doit être réalisée si l'aspect sémiologique clinique est très évocateur (cet examen n'est jamais remboursé par la sécurité sociale).

La surprévalence de l'antigène HLA B27 dans la population atteinte de SPA explique que l'antigène HLA B27 peut aider au diagnostic. En effet, un terrain clinique suggérant un spondylarthropathie sans signes radiologiques peut amener à rechercher un HLA B27. Néanmoins, il n'est pas judicieux de rechercher cet antigène en l'absence de signes évocateurs de la maladie, car il est connu qu'une grande majorité des porteurs HLA B27 positifs caucasiens ne vont pas exprimer la maladie.

1.2.1.3.2.1.2 Radiographie/I.R.M

Une radiographie du bassin permettra d'apprécier les sacro-iliaques, ainsi que des clichés du rachis dorsal et lombaire pour rechercher une syndesmophytose, une mise au carré vertébral dorso-lombaire.

La sacro-iliite radiographique est d'apparition très tardive.

Si ces examens sont négatifs, il faut compléter le bilan par une I.R.M. dorso-lombaire et des sacro-iliaques afin de matérialiser un phénomène inflammatoire au niveau des vertèbres (angle antérieur et supérieur) et rechercher surtout des phénomènes inflammatoires des sacro-iliaques.

1.2.1.3.2.2 Formes périphériques

1.2.1.3.2.2.1 Examens biologiques

L'absence d'un syndrome inflammatoire biologique n'exclut pas le diagnostic. La recherche du HLA B 27 sera réalisée si l'aspect clinique sémiologique est très évocateur.

Il faudra également élargir le bilan biologique avec une recherche de facteur rhumatoïde, d'anticorps antinucléaires et anti CCP pour écarter un autre rhumatisme inflammatoire périphérique (polyarthrite rhumatoïde, lupus...).

1.2.1.3.3 Critères diagnostiques [58] :

Critères diagnostiques :

Critères de New York modifiés (forme axiale), d'après Van der Linden *et al.* 1984

A – Diagnostic

1. Critères cliniques

- a) Lombalgie et raideur depuis plus de 3 mois, qui s'améliorent avec l'exercice mais ne sont pas soulagées par le repos
- b) diminution de la mobilité du rachis lombaire dans les plans sagittal et frontal
- c) diminution de l'ampliation thoracique par rapport aux valeurs normales ajustées à l'âge et au sexe

2. Critères radiologiques

Sacro-iliite de grade ≥ 2 bilatérale ou sacro-iliite de grades 3-4 unilatérale

B – Gradation

1. Spondylarthrite ankylosante avérée si le critère radiologique est associé à au moins 1 critère clinique

2. Spondylarthrite ankylosante probable si présence :

- a) de 3 critères cliniques
- b) du critère radiologique sans signe ou symptôme clinique (d'autres causes de sacro-iliite doivent être envisagées)

Pour aider au diagnostic, nous pouvons utiliser les critères d'AMOR et d'ESSG [Annexe 1]

En l'absence de ces critères, le diagnostic sera certain devant :

- un aspect clinique compatible avec des douleurs inflammatoires, un enraidissement matinal supérieur à 30 minutes aggravé par le repos amélioré par l'activité physique, éventuellement associé à un syndrome inflammatoire biologique ;

- la présence d'une atteinte des sacro-iliaques radiographique ou au scanner à défaut par une I.R.M. à la recherche de phénomène inflammatoire uni ou bilatéral ;
- une atteinte radiographie ou I.R.M. caractéristique du rachis ;
- ou une image caractéristique d'un site périphérique.

Pour les formes tout à fait débutantes, les éléments essentiels sont les suivants pour permettre un diagnostic : L'aspect clinique compatible, la présence ou non d'un syndrome inflammatoire, une I.R.M. positive au niveau des sacro-iliaques.

1.2.1.4 Démarche médicamenteuse [54, 57,58]

La stratégie thérapeutique est avant tout symptomatologique. Les objectifs du traitement sont :

- le contrôle des poussées inflammatoires de la maladie ;
- lutter contre la douleur et l'enraidissement ;
- maintenir la capacité fonctionnelle.

La prise en charge médicamenteuse de cette maladie peut être schématisée comme suit :

1.2.1.4.1 Forme axiale pure :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le traitement de première intention passe obligatoirement par les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**. Ils représentent les traitements incontournables de la SPA, néanmoins la difficulté réside dans le fait de trouver la bonne molécule ainsi que la bonne posologie. Deux à trois anti-inflammatoires doivent être essayés jusqu'à trouver le traitement le plus efficace. Celui-ci est alors utilisé en continu si besoin à la dose minimale nécessaire pour contrôler l'inflammation nocturne et l'enraidissement matinal. Le patient doit apprendre à faire varier la dose d'AINS en fonction de l'intensité de la maladie, voire même d'arrêter le médicament. Ils peuvent

être utilisés à dose maximum éventuellement lors des poussées (avec un protecteur gastrique).

Les formes à libération prolongée peuvent être intéressantes si elles sont administrées le soir permettant de couvrir toute la phase inflammatoire nocturne et matinale. Les pyrazolés, notamment la phénylbutazone, peuvent être utilisés à des posologies entre 400 à 600 mg/j pour les SPA répondant mal aux AINS classiques. Cette molécule présente de nombreux effets indésirables, ce qui restreint son utilisation aux formes réfractaires aux AINS classiques.

Les AINS réduisent douleurs et raideurs, améliorent la mobilité rachidienne et influencent les paramètres biologiques. Leur influence sur l'ossification et l'ankylose n'est toutefois pas établie.

Les antalgiques

Les antalgiques des trois paliers ainsi que les myorelaxants peuvent constituer un traitement d'appoint utile pour les symptômes résiduels.

La corticothérapie est très peu efficace dans **ces formes axiales pures**.

Au contraire, les injections intra-articulaires peuvent rendre de précieux services dans les arthrites périphériques ou les sacro-iliites rebelles.

Néanmoins, les corticoïdes sont très utiles dans la prise en charge des atteintes extra-articulaires, l'uvéite antérieure est soulagée par corticothérapie par voie locale, le psoriasis par l'application de topique à la cortisone et les manifestations inflammatoires intestinales voient leurs poussées régresser par corticothérapie par voie orale.

Des traitements de fond ont été proposés sans grande efficacité. Le Méthotrexate n'a aucune efficacité dans ces formes axiales, la Salazopyrine est parfois efficace (voir paragraphe suivant).

Ainsi, le traitement de la spondylarthrite à prédominance axiale sera [59] :

- en première intention : les AINS à dose minimale efficace, limités aux périodes douloureuses.

- **en deuxième intention** : si les quatre critères sont présents (voir critères pour instaurer les anti TNF alpha), un anti TNF alpha sera prescrit.

- si l'un des critères est absent, il sera plutôt utilisé la sulfasalazine (surtout s'il y a une atteinte périphérique associée).

1.2.1.4.2. Les formes périphériques [58]

Le traitement des formes périphériques se rapproche beaucoup des traitements utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement de fond est essentiellement représenté par la **salazopyrine, le méthotrexate, le léflunomide et les anti TNF alpha**. Ce type de traitement s'adresse aux patients ne répondant pas ou partiellement aux AINS antalgiques et aux infiltrations.

Le **Méthotrexate** est toujours utilisé de première intention (voir recommandation PR) associé à une petite corticothérapie.

Seule la sulfasalazine a été correctement évaluée, elle s'utilise à une posologie de 2 à 3 g/j et semble avoir un effet symptomatique sur les manifestations articulaires périphériques. Son action sur les formes axiales semble plus modeste voir inexistante. Elle peut être utilisée pour les formes avec uvéites récidivantes et lorsqu'il y a une atteinte digestive. La sulfasalazine commence à agir dans un délai de 6 semaines à 6 mois. La réalisation d'une prise de sang régulière permettra de surveiller les globules blancs et les fonctions hépatiques afin de prévenir tout évènement indésirable. Les effets indésirables les plus courants sont les troubles digestifs type nausées ou vomissements, et les troubles du goût.

Les anti TNF α (ENBREL®/HUMIRA®) semblent avoir une efficacité remarquable non seulement sur le plan de la symptomatologie mais il empêcherait probablement l'évolution vers la destruction articulaire et l'ankylose osseuse. Toutefois, ils ne sont utilisés que dans les formes présentant un échec aux traitements conventionnels.

Ainsi le traitement des spondylarthrites ankylosantes à prédominance arthritique périphériques sera :

- **traitement de première intention** : les AINS à dose minimale efficace limités aux périodes douloureuses.

- traitement de 2ème intention : Méthotrexate ou léflunomide ou sulfasalazine ou anti TNF.

1.2.1.4.3 Evaluation du traitement et mise sous anti TNF α [58]

1. Pour les formes axiales :

L'efficacité du traitement pourrait être appréciée grâce à l'utilisation du test de BASDAI. [Annexe 2]

Pour décider de la mise sous anti TNF alpha, il faut, une fois le diagnostic validé par un rhumatologue, que le BASDAI soit supérieur à 4 (à 2 reprises au moins) signant ainsi un mauvais contrôle de la maladie par les simples anti-inflammatoires.

2. Les formes périphériques :

Les formes périphériques se rapprochent beaucoup plus de la PR. On apprécie l'évolutivité et le mauvais contrôle de la maladie par le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, et l'on peut même s'aider du DAS 28.

3. Quelle que soit la forme :

Le jugement global de l'activité par le médecin, fondé sur la présence d'une coxite (arthrite de la hanche) active, d'une ou plusieurs synovites ou enthésites actives, d'une uvéite activo récidivante, d'une inflammation du rachis ou des sacro-iliaques en I.R.M., et d'une progression radiographique articulaire périphérique, doit permettre de discuter l'échec des traitements conventionnels et la mise en route les anti-TNF.

1.2.1.5 Evolution de la maladie [55, 56, 57,59]

L'évolution est irrégulière, souvent avec des périodes de poussée et de longues périodes de rémission inflammatoire. Elle varie beaucoup d'un cas à l'autre. Dans les cas les plus sévères, on assistera à l'extension de l'atteinte, de façon ascendante, au rachis dorsal, aux articulations du thorax, puis au rachis cervical.

Ainsi, après de nombreuses années d'évolution, la colonne vertébrale sera parfois complètement enraidie et déformée c'est la cyphose qui incurve le dos et projette le cou et la tête en avant. L'atteinte éventuelle des articulations des hanches (coxite) provoque un enraidissement, voire un flexum (position en flexion irréductible de la

cuisse sur le bassin) qui sera aussi un facteur de gravité fonctionnelle et de handicap, de même que l'ankylose thoracique qui diminue la capacité respiratoire.

Ainsi le handicap fonctionnel est très variable d'un individu à l'autre.

Il est intéressant de repérer les facteurs de mauvais pronostic dès le début de la maladie. On sait que l'absence de certains signes dans les deux premières années de la maladie est de bon pronostic. Ces signes sont les suivants :

- l'apparition des premiers signes après 16 ans ;
- l'efficacité des traitements anti-inflammatoires ;
- l'absence d'atteinte de la hanche ;
- l'absence d'arthrite des articulations périphériques ;
- le fait que la vitesse de sédimentation ne dépasse pas 30 millimètres à la 1ère heure ;
- l'absence de raideur rachidienne importante.

Les anti-TNF α représentent une avancée majeure dans la prise en charge thérapeutique des SPA .On peut espérer un meilleur contrôle de ce rhumatisme et une disparition des formes graves invalidantes.

1.2.2 Rhumatisme psoriasique (RP) [54, 60,61]

1.2.2.1 Définition et épidémiologie

Ce rhumatisme entre sur le plan nosologique, dans le cadre des spondylarthropathies.

Le mécanisme du RP est encore mal connu, il semblerait qu'un processus immunologique d'origine génétique mettant en cause les lymphocytes T et certaines cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF alpha, serait responsable de l'atteinte dermatologique et rhumatologique.

D'autre part, la relation RP et dermatose est, elle aussi, mal connue. Le RP peut apparaître plusieurs années après l'apparition de la dermatose. Il n'existe pas de synchronisation entre rhumatisme et le psoriasis. Néanmoins, il existe certainement un lien entre ces deux pathologies puisque 90% des RP surviennent dans un

contexte personnel ou familial de psoriasis. Le RP est une maladie très hétérogène. Elle évolue par poussées.

La prévalence de cette pathologie est estimée entre 0,3 et 1%. Elle débute généralement à l'âge adulte entre 30 et 50 ans. Le sexe ratio est proche de 1. Il s'agit la plupart du temps d'une pathologie sporadique, mais il existe des formes familiales (d'où l'importance de rechercher des antécédents familiaux).

1.2.2.2 Aspect clinique [60,63]

Le rhumatisme psoriasique est une entité polymorphe pouvant revêtir des formes cliniques extrêmement variées : formes arthralgiques pures, atteinte isolée des interphalangiennes distales, atteinte polyarticulaires très proches d'une polyarthrite rhumatoïde, formes mutilantes, axiales ou enthésopathiques.

Néanmoins, comme pour les autres spondylarthropathies, on peut distinguer des formes axiales pures, des formes périphériques des enthésopathies et des formes mixtes.

Les formes axiales se rapprochent de la spondylarthrite ankylosante mais se différencient par différents aspects, notamment par une intensité des douleurs et un enraidissement moins marqué, une distribution volontiers asymétrique ainsi qu'une évolution parfois plus bénigne.

L'atteinte périphérique se différencie de l'atteinte périphérique de la PR par une distribution asymétrique, touchant notamment les interphalangiens distales des doigts ou des orteils (abs lors de la PR).

1.2.2.3 Démarche thérapeutique [58,60]

Le traitement est identique aux autres spondylarthropathies :

1.2.2.3.1 Les formes axiales

Les formes axiales répondent aux anti-inflammatoires (AINS). Les traitements de fond conventionnels (méthotrexate et sulfasalazine) n'ont pas fait leurs preuves. L'induction d'une biothérapie sera discutée en cas d'échec d'au moins 2 AINS à posologies suffisantes et pendant trois mois, et un BASDAI supérieur à 4. Il s'agit des mêmes recommandations que pour la SPA.

1.2.2.3.2 Les formes périphériques

Les formes périphériques peuvent bénéficier des traitements de fond comme le méthotrexate, le léflunomide ou la salazopyrine, ainsi que la ciclosporine. En cas de non contrôle de la maladie, les anti-TNF pourront être associés à ces traitements.

Le léflunomide et le méthotrexate :

Le léflunomide fait partie du traitement de première intention du RP actif ou destructeur tout comme le méthotrexate. Il est très efficace à des posologies 20 mg/j. La tolérance de ce médicament est très bonne, néanmoins il existe un risque de tendinopathie. La contre-indication de ce médicament est l'hypertension artérielle mal contrôlée. D'autre part, son élimination lente par l'organisme, oblige à prolonger une contraception 9 mois après l'arrêt du traitement.

La ciclosporine et azathioprine

La ciclosporine semble présenter une efficacité intéressante, néanmoins ces nombreux effets indésirables limitent son utilisation.

L'azathioprine est assez efficace dans les formes articulaires et dermatologiques. Son utilisation sera toutefois réservée aux rhumatismes psoriasiques destructeurs et réfractaires du fait de sa toxicité hématologique.

Les anti TNF α

Toutes les études ont démontré une efficacité rapide et spectaculaire des anti TNF alpha autant sur la forme articulaire que cutanée, ainsi qu'une bonne tolérance à court et moyen terme. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association au méthotrexate ou au léflunomide.

Les anti TNF alpha ont deux grands avantages sur les traitements habituels :

- Ils ont un effet protecteur qui enrayer la progression des lésions radiologiques
- Ils ont un effet symptomatique bénéfique sur l'atteinte axiale du RP, plus rarement observé avec les autres traitements de fond.

1.2.2.4 Evolution [59, 61,62]

Le RP représente une entité sémiologique particulière située entre une PR (atténuée) et une SPA. L'association au psoriasis est importante, permettant d'établir plus facilement un diagnostic. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire d'évolution moins sévère que dans les autres rhumatismes inflammatoires. L'extinction de la maladie n'est pas rare.

2. En dermatologie

2.1 Psoriasis en plaque

2.1.1 Définition et épidémiologie [64,65]

Le psoriasis est l'une des affections cutanées les plus fréquentes, touchant 2% de la population générale soit plus d'un million de français. Elle peut apparaître à tout âge. Il s'agit d'une dermatose inflammatoire d'évolution chronique et d'ordinaire bénigne. Cette maladie peut présenter des formes graves, non pas sur le plan du pronostic vital, mais sur le retentissement fonctionnel et social. Les causes de cette maladie sont mal connues. Néanmoins, il semblerait exister une prédisposition génétique car le psoriasis est familial dans 30% des cas. Plusieurs gènes semblent aujourd'hui identifiés sans qu'on ne soit encore capable de déterminer leurs niveaux de responsabilité. La maladie serait due à l'association d'un terrain génétique particulier et des facteurs environnementaux favorisant la maladie. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent favoriser la maladie chez les individus prédisposés, ces facteurs sont :

- les facteurs psychologiques : un stress, choc émotionnel ou un traumatisme affectif sont retrouvés dans la moitié des cas avant les poussées ou au début de la maladie.
- les facteurs infectieux surtout pour le psoriasis de l'enfant (angine à streptocoque pour le psoriasis en goutte).
- certains médicaments comme les bêtas bloquants, le lithium ou certains antihypertenseurs (IEC, sartans).

D'autre part, l'alcool est un facteur aggravant et un facteur de mauvaise réponse aux traitements.

Il existe différents types de psoriasis : en plaque, en goutte... Ici nous ne développerons que le psoriasis en plaque, qui est la forme clinique la plus fréquente (80% des cas).

2.1.2 Description de la maladie. [63, 65, 66,68]

2.1.2.1 Mécanisme physiopathologique hypothétique.

Le processus serait initié par une réaction immunitaire inflammatoire contre un auto antigène de la peau. Les cellules dendritiques et les lymphocytes T jouent un rôle central dans ce processus. En effet, sous l'influence du stimulus, l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T entraînerait la libération de cytokines, notamment le TNF alpha de chimiokines, et de facteurs de croissance déclenchant à la fois la prolifération et la différenciation anormale des kératinocytes, mais aussi l'angiogénèse. C'est l'activation persistante de ces cellules qui sera à l'origine des plaques de psoriasis.

Une chose est sûre, il existe un processus inflammatoire chronique à l'origine des manifestations cliniques.

2.1.2.2 Un renouvellement cutané accéléré

Physiologiquement, le renouvellement des kératinocytes s'effectue en 28 jours. Les cellules basales évoluent progressivement vers la couche supérieure de l'épiderme par mitose successive, puis rentrent en apoptose. Elles sont ensuite éliminées sous forme de squames au niveau de la couche cornée.

Lors du psoriasis, les kératinocytes se renouvellent tous les 3 jours sans atteindre leur maturité. Ces cellules s'accumulent donc entraînant une augmentation de l'épaisseur de la peau, l'hyperkératose, et la formation d'une plaque épaisse (Figure 10). En parallèle, des phénomènes inflammatoires se produisent entraînant rougeurs et irritations.

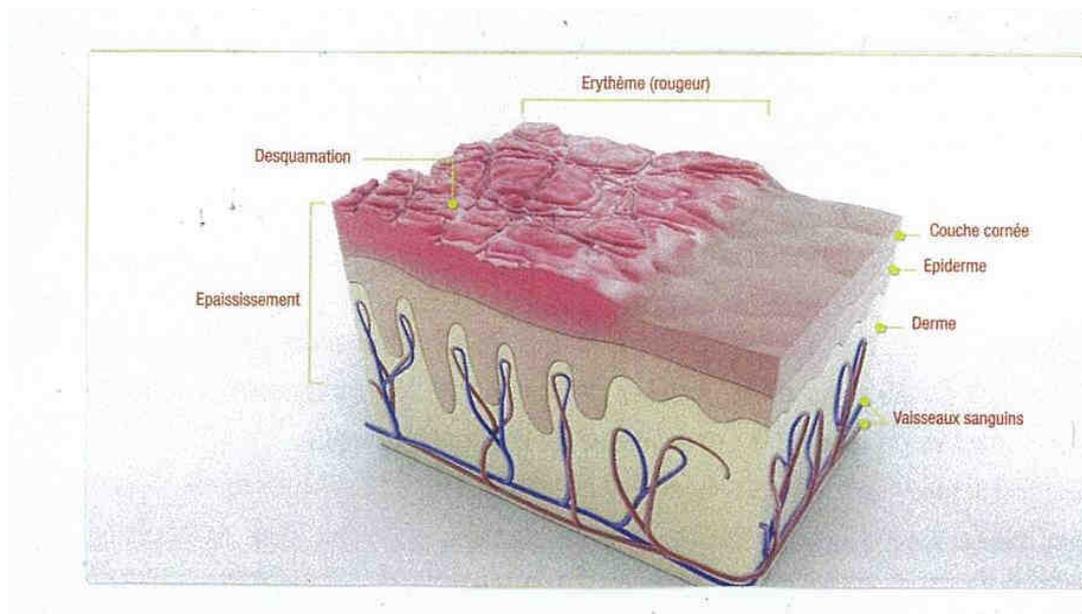


Figure 10. Schéma d'une coupe de peau au cours du psoriasis en plaque. (Extrait du « Parcours bon usage anti TNF alpha »)

2.1.2.3 Les formes classiques du psoriasis

2.1.2.3.1 Le psoriasis en plaques

La lésion typique est une plaque arrondie ou ovale érythémato-squameuse. Il s'agit d'une plaque rouge bien délimitée, arrondie ou ovale recouverte d'une squame. La couche squameuse superficielle blanchâtre peut être très épaisse, lorsque l'on retire cette couche, subsiste une rougeur de la peau. La taille des lésions est variable, allant de simples lésions arrondies de petite taille pour le psoriasis en gouttes à de véritables plaques étendues, le psoriasis en plaques.

Le psoriasis siège le plus souvent de façon symétrique sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs : coudes et bord cubital de l'avant bras, genou et région pré-tibiale, région lombosacrée et cuir chevelu.

2.1.2.3.2 Le psoriasis du cuir chevelu

L'atteinte du cuir chevelu peut être la seule localisation pour certaines personnes. Les lésions peuvent être similaires à celles de la peau (bien délimitées, arrondies ou ovales, couvertes de squames) ou recouvrir la totalité du cuir chevelu, on parle alors de casque séborrhéique. Il n'y a pas d'alopécie.

2.1.2.3.3 Le psoriasis unguéal

Il peut s'agir de la seule localisation du psoriasis chez certains patients. L'ongle peut présenter de légères déformations punctiformes à l'image d'un « dé à coudre » ou se décoller du doigt. Sous l'ongle, qui peut perdre de sa transparence, la peau peut être très épaissie (hyperkératose sous unguéale).

2.1.3 Diagnostic de la maladie et évaluation [7, 64, 65, 66,68]

2.1.3.1 Diagnostic de la maladie

Le diagnostic est réalisé sur la clinique en examinant les sites de localisation préférentielle à la recherche des lésions caractéristiques.

2.1.3.2 Evaluation de la gravité

L'évaluation de la gravité de la maladie se base sur deux critères distincts :

- Une évaluation objective de l'étendue et des symptômes de la maladie. L'évaluation s'effectue grâce au calcul d'un score le Psoriasis Area Severity Index ou PASI [Annexe 3].
- Une évaluation subjective des répercussions du psoriasis sur la vie courante grâce au Dermatology Life Quality Index ou DLQI. Il s'agit d'une dizaine de questions pour évaluer le retentissement du psoriasis sur la vie professionnelle, du couple, sur la pratique du sport ...

Ainsi grâce à ces critères, il est envisageable de définir un psoriasis en plaques léger, modéré ou grave.

2.1.4 Traitement conventionnel du psoriasis [66, 68, 69,70]

2.1.4.1 Les traitements locaux

Ils regroupent les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D3, ainsi que leurs associations.

2.1.4.1.1 Les dermocorticoïdes

Il existe différentes classes de corticoïdes référencés dans le tableau suivant :

	DCI	Nom commercial
Classe (ou niveau) 4 Très fort	Clobétasol propionate	<i>Dermoval</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprolène</i>
Classe (ou niveau) 3 Forte	Bétaméthasone valérate	<i>Betneval</i>
	Bétaméthasone dipropionate	<i>Diprosone</i>
	Désonide	<i>Locatop</i>
	Difflocortolone valérianate	<i>Nérisone</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,05</i>
	Fluticasone	<i>Flixovate</i>
	Hydrocortisone acétonate	<i>Efficort</i>
	Hydrocortisone butyrate	<i>Locoïd</i>
Classe (ou niveau) 2 Modéré	Bétaméthasone valérate	<i>Célestoderme relais</i>
	Désonide	<i>Locapred, Tridésoneit</i>
	Difluprednate	<i>Epitopic 0,02</i>
	Fluocinolone acétonide	<i>Synalar</i>
	Fluocortolone	<i>Ultralan</i>
	Triamcinolone acétonide	<i>Kenalcol^a, Localone^a</i>
	Hydrocortisone	<i>Aphilan, Dermaspraid Démangeaison Hydracort, Mitocortyl</i>
^a Présence d'un ou plusieurs additifs.		

Tableau I. Présentation des dermocorticoïdes. (Extrait du Collège National des Enseignants de Dermatologie item 123 Psoriasis)

Les dermocorticoïdes existent sous différentes formes : la forme pommade sera plus utilisée pour les lésions sèches, les crèmes pour les plis et les lotions seront réservées aux psoriasis du cuir chevelu. Ces médicaments présentant de nombreux effets indésirables (atrophie de la peau, dermatites du visage, infections cutanées...), il sera important de limiter la quantité de topiques administrés ainsi que la durée du traitement. Il existe quelques règles simples à respecter :

- ne pas utiliser de dermocorticoïdes de classe 4 sur des lésions du visage ;
- limiter l'utilisation à une application par jour, voir deux applications pour les dermatoses érosives (il existe un effet réservoir de la cornée). Ne pas dépasser 30 g/semaine pour un dermocorticoïde de classe 3 en entretien chez l'adulte ;
- un arrêt progressif est souvent réalisé, soit par espacement des applications soit en appliquant un dermocorticoïde de classe inférieur ;
- l'occlusion doit être réservée aux lésions épaisses et/ou hyperkératosiques, résistantes et de formes limitées.

2.1.4.1.2 Analogue de la vitamine D3

Il existe trois molécules disponibles : la calcipotriol (DAIVONEX®), le talcalcitol (ASPOR®) et le calcitriol (SILKIS®). Les analogues de la vitamine D exercent leurs actions en régulant la prolifération et la différenciation des kératinocytes, et en inhibant l'activité des lymphocytes T. Il existe quelques règles à suivre concernant l'administration des analogues de la vitamine D :

- se limiter à deux applications par jour ;
- se limiter à 100g par semaine ;
- l'association analogue de la vitamine D et de dermocorticoïdes est envisageable (une application par semaine sera suffisante et ceci pendant 4 semaines).

Les analogues de la vitamine D semblent avoir une action plus ou moins comparable aux dermocorticoïdes, mais plus lente. Un effet indésirable possible est l'irritation, notamment au niveau du visage et des plis, ils ont tout de même l'avantage de ne pas être atrophiants comme les dermocorticoïdes.

2.1.4.1.3 Les rétinoïdes : tazarotène

Les rétinoïdes limitent la prolifération et la différenciation des kératinocytes, et éliminent l'infiltrat inflammatoire dans les plaques de psoriasis. Les rétinoïdes sont réservés aux psoriasis très limités (inférieurs à 10% de la surface corporelle). Ils semblent présenter d'avantage d'effets indésirables que les autres traitements locaux, notamment un effet irritant.

2.1.4.2 La photothérapie

2.1.4.2.1 La puvathérapie.

On associe le psoralène (photosensibilisation) et une irradiation UVA. Il est préconisé d'effectuer 20 séances en tout, à compter de 3 séances par semaine.

2.1.4.2.2 Photothérapie UVB spectre étroit

La puvathérapie UVB ne nécessite pas de la prise préalable de psoralène. Il sera là aussi recommandé d'effectuer 20 séances à compter de 3 par semaine.

La rémission est obtenue dans environ 80% des cas pour l'une ou l'autre des techniques.

2.1.4.3 Traitements généraux

Les traitements généraux sont présentés dans le tableau suivant :

	Rétinoïdes Acitrétine (Soriatane)	Méthotrexate	Ciclosporine (Néoral)
<i>Contre-indications</i>	Grossesse, allaitement, femme en âge de procréer n'ayant pas de moyen de contraception efficace Anomalies du bilan hépatique, du bilan lipidique	Anomalies de l'hémogramme Anomalies du bilan hépatique Insuffisance rénale Infection évolutive Antécédents néoplasiques Éthylisme chronique	HTA incontrôlée Insuffisance rénale Antécédent de néoplasie Infection chronique
<i>Posologie</i>	Administration par voie orale, en 1 prise quotidienne 0,5 mg/kg/j à atteindre progressivement	Doses faibles 7,5 à 10 mg/sem Administration hebdomadaire 1 injection musculaire unique, ou par voie orale	Faibles (au maximum : 5 mg/kg/j) Voie orale Durée limitée (mois),
<i>Prescription et surveillance</i>	Risque tératogène : chez toute femme en période d'activité génitale : – réalisation d'un test de	Surveillance biologique mensuelle stricte : – hématologique : NFS	Surveillance mensuelle : – TA
	grossesse avant traitement – utilisation d'une contraception fiable débutée avant le traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant 2 ans après son arrêt – surveillance transaminases et lipides	– hépatique : transaminases – pulmonaire – ponction biopsie hépatique discutée au cas par cas et en fonction des doses cumulatives reçues et des autres facteurs de risque (alcool, médicaments associés)	– créatininémie et clairance
<i>Effets secondaires</i>	Habituellement bénins et dose-dépendants – cliniques : chéilite, sécheresse cutanéomuqueuse, desquamation, chute capillaire, prurit – biologiques : hyperlipidémies, élévations des transaminases	Cytopénie, macrocytose Fibrose pulmonaire Fibrose hépatique	Néphrotoxicité (traitement prolongé) Hypertension artérielle Long terme : lymphomes ou carcinomes

Tableau II. Les traitements généraux du psoriasis. (Extrait du Collège National des Enseignants de Dermatologie item 123)

Les biothérapies peuvent aussi être utilisées pour la prise en charge du psoriasis.

Les anti TNF améliorent les signes de desquamation, d'épaississement, les rougeurs, douleurs, prurit et hyperkératoses.

3. En gastrologie

3.1 La maladie de Crohn [71, 72,73]

3.1.1 Description de la maladie

3.1.1.1 Définition

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique de cause inconnue. Il semblerait exister une prédisposition génétique responsable d'une réponse immunitaire intestinale exagérée, par les bactéries de la flore commensale déclenchée par un agent environnemental (alimentaire ou infectieux inconnue). Cette maladie peut atteindre tous les segments du tube digestif avec une préférence pour l'iléon, le colon et l'anus. Elle atteint environ un habitant sur 1000 en France, avec une légère prédominance pour les femmes. La maladie peut se déclarer à tout âge, néanmoins le pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans.

La maladie ne présente pas de cause identifiée et semble être multifactorielle.

Néanmoins, le tabac semblerait augmenter le risque de développer la maladie de Crohn et le risque de récurrence.

3.1.1.2 Les symptômes de la maladie

Les symptômes digestifs de la maladie sont les diarrhées, les douleurs abdominales, les manifestations anales et péri-anales (fissures, fistules, abcès). Les signes généraux sont la fièvre, la perte de poids et l'altération de l'état général. Il existe des manifestations extra-intestinales, les plus fréquentes étant l'atteinte ostéo-articulaires, cutanéomuqueuse et oculaire.

3.1.1.3 Aspect caractéristique des lésions

À l'examen endoscopique, on observe des lésions discontinues a type d'ulcérations de la muqueuse (Figure 11) : aphtoïdes, linéaires ou en carte de géographie, superficielles ou profondes (fissures), des pseudopolypes et parfois des sténoses

et/ou des fistules.

D'autre part, on observe un épaissement de la muqueuse.

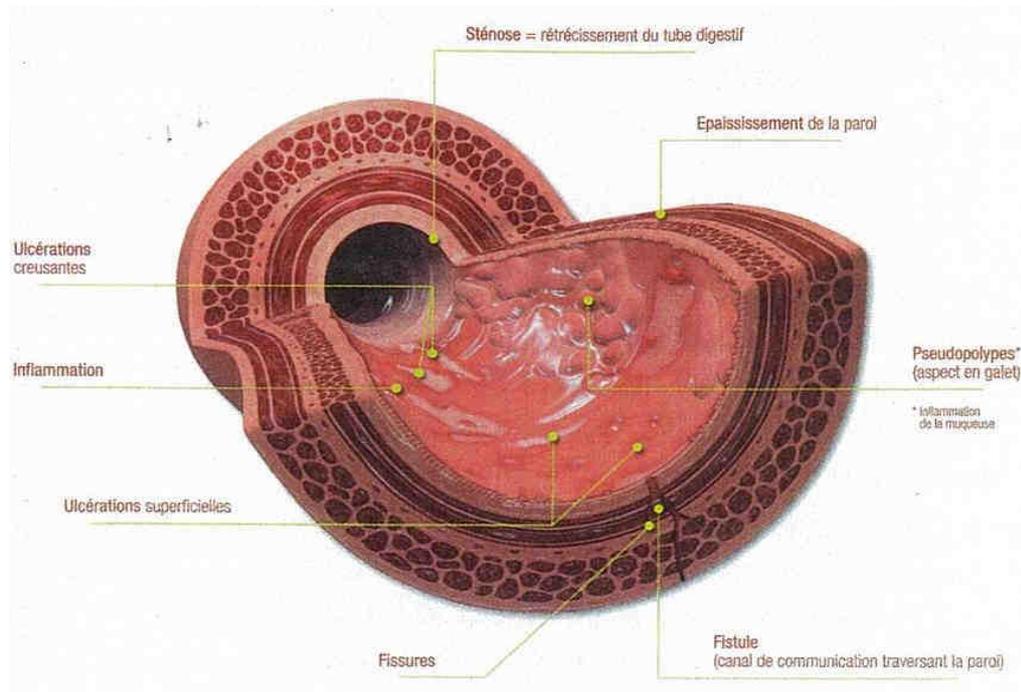


Figure 11. Schéma d'une coupe d'intestin au cours de la maladie de Crohn (Extrait du « Parcours bon usage anti TNF alpha »)

3.1.2 Principe du traitement [72,73]

- au cours des poussées et en fonction de leur intensité : les salicylés et surtout les corticoïdes systémiques ou à action topique;
- lorsque la maladie est chroniquement active (alors souvent cortico-dépendante) ou cortico-résistante, on a habituellement recours aux immunosuppresseurs, essentiellement l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine et, plus rarement, à des perfusions d'anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha, au méthotrexate ou à la ciclosporine.
- la chirurgie est indiquée en cas de sténose ou de fistule symptomatique. Il s'agit d'indications de nécessité et non de principe. En effet, l'exérèse des segments atteints ne met pas à l'abri des récurrences ;
- le traitement symptomatique utilise, selon les cas, les ralentisseurs du transit ou la colestyramine ;

- les antibiotiques, en particulier le métronidazole, aident à la cicatrisation des anaux périnéales.
- il faut obtenir l'arrêt du tabac, car ce dernier aggrave la maladie

3.1.3 Evolution de la maladie

La maladie évolue par poussées séparées de remissions cliniques plus ou moins longues. La guérison est rare. Les complications les plus fréquentes sont les occlusions, les fistules, les abcès et perforations. À long terme, il est important de noter que le risque de cancer intestinal est plus élevé.

Toutes ces maladies inflammatoires chroniques peuvent être prise en charge, sur le plan thérapeutique par les anti TNF α . Ceci grâce à une évaluation précise de la maladie tend sur le plan symptomatologie que psychologique.

Afin d'orienter correctement le patient, il est indispensable pour le pharmacien d'officine de connaître les pré-requis avant de débiter le traitement anti TNF alpha, les contre indications aux traitements, les événements indésirables possibles. Nous développerons dans cette dernière partie, ces différents points et développerons quelques situations particulières.

Après lecture de cette thèse, le pharmacien d'officine sera capable de répondre de manière précise aux différentes interrogations de son patient.

Il ne sera traité que les anti TNF alpha disponibles à l'officine de ville c'est-à-dire ENBREL® etanercept, HUMIRA® adalimumab, CIMZIA® Certolizumab.

PARTIE 3 : LE BON USAGE DES ANTI TNF ALPHA

1. Les pré-requis avant de débiter un traitement [7.74.75]

Avant de débiter un traitement par anti TNF α , le médecin spécialiste doit avant toute chose :

- 1) évaluer l'intensité de la maladie afin de confirmer l'indication des anti TNF α ;
- 2) vérifier l'absence de contre-indication ;
- 3) informer le patient des avantages et des risques du traitement ;
- 4) informer le patient sur les éventuelles complications infectieuses et sa prise en charge ;
- 5) informer le patient sur la conduite à tenir en cas de symptômes évocateurs d'infections ;

Pour ceci, le bilan pré-thérapeutique s'articule en deux parties, l'interrogatoire et l'examen clinique.

1.1 Bilan pré-thérapeutique : l'interrogatoire [74]

Il est essentiel, avant de débiter un traitement par anti TNF α , de rechercher systématiquement les principales contre-indications au traitement. Un bilan pré-thérapeutique est obligatoire pour confirmer l'absence :

- d'antécédent de cancer (personnel, familial, frottis) : cancer solide, hémopathie, lymphome ;
- d'antécédent personnel ou familial ou contact avec un cas de tuberculose ;
- d'antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante ;
- d'antécédent d'infection sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) ;
- d'antécédent d'affection prénéoplasique ;
- d'antécédent d'affection auto immune systémique ;

- de pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère ;
- de signes d'insuffisance cardiaque ;
- de vaccination récente avec un vaccin vivant ;
- de grossesse, et désir de grossesse.

1.2 Le bilan pré-thérapeutique : réalisation de l'examen clinique [74]

Le médecin doit vérifier à l'examen clinique, l'absence de signes d'infections (fièvre, infection, adénopathies) de signes de néoplasie, d'insuffisance cardiaque, d'auto immunité et, enfin, d'affection démyélinisante et de signes broncho-pulmonaire.

1.2 Les vaccinations [74]

Il sera systématiquement proposé une mise à jour des vaccinations, notamment la vaccination contre le **pneumocoque** si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans et la vaccination **anti grippale** saisonnière.

1.3 Les examens complémentaires à demander en première intention [74]

Il sera effectué :

un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, transaminase, sérologie hépatites B et VIH, anticorps anti nucléaires et, si positif, les anticorps anti ADN natifs, une radiographie du thorax ainsi qu'une intra dermoréaction à la tuberculine à 5 UI (TUBERTEST®) ou quantiFERON.

2. Les contre-indications aux traitements [74]

Les contre-indications aux traitements sont :

- allergie au principe actif du médicament ou à l'un de ses excipients ;
- infections graves (tuberculose, sepsis...) ;
- insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Certaines situations demandent des précautions particulières, notamment :

- les infections : hépatite B ou C, VIH, risque de tuberculose (contact étroit avec une personne ayant ou ayant eu la tuberculose), les situations augmentant le risque d'infection (chirurgie, diabète...) ;
- maladie démyélinisante (sclérose en plaque...) ;
- cancer ;
- insuffisance cardiaque légère ;
- intervention chirurgicale ou dentaire ;
- vaccination ;
- grossesse ou allaitement en cours.

3. Les évènements indésirables pouvant survenir sous anti TNF α

3.1 Risques infectieux [74.76.79.80.81.82]

Du fait de leur effet immunodépresseur, les traitements anti TNF α exposent à un risque plus important de survenue de pathologies infectieuses opportunistes. La plus grande vigilance doit être observée concernant l'apparition éventuelle de signes d'infection car le risque létal est envisageable.

Depuis 2001, le groupe RATIO recense les différentes complications pouvant survenir sous traitement anti TNF α .

Toute infection latente ou évolutive contre-indique l'emploi de ce traitement. La recherche et le traitement de possibles infections sont essentiels avant, pendant et après (jusqu'à 1 an) le traitement. D'autre part, certaines situations sont à surveiller en raison d'un risque infectieux accru, notamment un diabète non équilibré, des antécédents d'infections graves ou récurrentes.

Le pharmacien d'officine joue là un rôle essentiel et doit savoir détecter les signes d'une infection afin d'orienter le patient le plus rapidement possible vers la marche à suivre.

Nous détaillerons tout d'abord le risque important de la tuberculose afin de savoir que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de la maladie, puis les infections bactériennes de manière général ainsi que le risque viral.

3.1.1 La tuberculose [74.76.78.79.82]

3.1.1.1. Rappel

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire. Elle est l'une des principales causes de décès dans le monde (par maladie infectieuse). Le principal agent pathogène est *Mycobacterium tuberculosis*. Cette maladie se transmet par voie aérienne d'homme à homme et touche principalement l'appareil respiratoire.

Nous pouvons distinguer :

- l'infection tuberculose latente : causée par un contact étroit avec l'agent

pathogène persistant à l'état latent responsable d'une IDR positive. Cet état peut conduire à une tuberculose maladie.

- la tuberculose maladie présentant des signes cliniques et/ou radiologiques.

Il existe différentes formes cliniques posant un souci de diagnostic, notamment pour les formes extra pulmonaires (25% des cas de tuberculose en France).

Une augmentation de la prévalence des tuberculoses a été observée chez les patients souffrant de PR traités par anti TNF alpha. Il est donc très important avant de débuter un traitement de suivre une procédure de dépistage de la tuberculose.

Le risque est élevé notamment en début de traitement, il s'agit le plus souvent d'une réactivation d'une primo infection ou d'une ancienne tuberculose insuffisamment traitée.

3.1.1.2 Avant l'instauration du traitement anti TNF α

Une procédure de dépistage de la tuberculose est donc réalisée par le médecin spécialiste. Elle comprend un interrogatoire détaillé à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de tuberculose, la notion de contagement tuberculeux (contact étroit avec un sujet souffrant de tuberculose bacillifère) ou de primo infection ancienne non traitée. Un examen clinique devra être effectué à la recherche de signes de tuberculose (asthénie, amaigrissement, fièvre, toux, dyspnée, hémoptysie, sueurs) ainsi qu'une radiographie pulmonaire et une intradermoréaction à la tuberculine.

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est réalisée avec 0,1 ml de tuberculine (dérivé protéique purifié) soit 5 unités de tuberculine liquide. La lecture (Figure 12) sera effectuée à la 72^{ème} heure, le seuil de positivité est de 5 millimètres d'induration; en dessous de 5 millimètres, l'IDR est considérée comme négative.

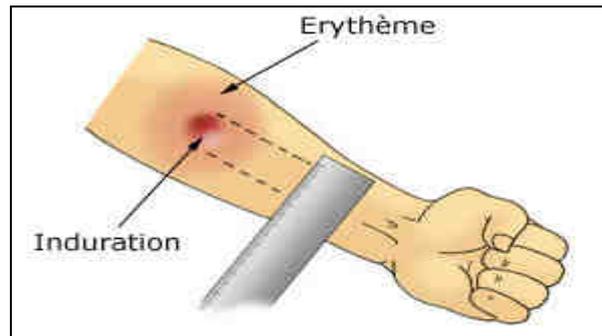


Figure 12. Lecture de L'IDR à la tuberculine. (Extrait du site www.respir.com consulté le 15/12/2011)

Il faut noter néanmoins que ce test semble présenter de nombreux faux positifs et faux négatifs, ce qui amène de plus en plus les médecins à réaliser un dosage sanguin (le QuantiFERON® ou T-SPOT-TB®). Ces tests sanguins permettent de détecter des lymphocytes T spécifiques ou BK sécrétant de l'interféron gamma.

En fonction de l'IDR à la tuberculine et du résultat du quantiFERON®, trois schémas thérapeutiques sont possibles :

- **En l'absence de tuberculose (latente ou active)**, l'instauration du traitement sous anti TNF alpha pourra se faire.
- **En cas de tuberculose latente (IDR sup à 5mm)**, un traitement préventif sera débuté trois semaines avant la mise en route sous traitement.

Classiquement : rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 5 mg/kg/j pendant 3 mois RIFINAH® en une prise à jeun le matin ou isoniazide seul 5mg/kg/j pendant 6 mois, il sera important de faire une surveillance de la fonction hépatique et neurologique.

- **En cas de tuberculose active**, il est recommandé de suivre un traitement complet de la maladie :

RIFATER® 1 cps /12 kg/jour (association pyrazinamide et l'isoniazide) pendant 2 mois puis RIFINAH® 2cps/jour (association rifampicine et l'isoniazide).

Il est recommandé d'attendre la fin du traitement pour débiter les anti TNF alpha.

Un malade avec des antécédents de tuberculose correctement traitée n'est pas

considéré comme étant à risque et ne justifie pas de traitement prophylactique.

3.1.1.3 Découverte d'une tuberculose sous anti TNF α

Lors de la découverte d'une tuberculose sous anti TNF α , il faut impérativement arrêter le traitement anti TNF α et mettre en place le traitement antibiotique classique (RIFATER® puis RIFINAH®), ceci pour une durée variable selon le type de tuberculose et les caractéristiques du patient. Après une tuberculose active, il n'est pas recommandé de reprendre un traitement anti TNF α sauf si l'intérêt clinique de l'anti TNF α est considéré comme majeur.

3.1.1.4 Les signes évocateurs pour le pharmacien

Sous anti TNF α , certains signes généraux et locaux peuvent évoquer une tuberculose, notamment :

- une altération de l'état général : l'asthénie, l'amaigrissement, l'anorexie ;
- la fièvre et des sueurs nocturnes ;
- la toux, une dyspnée, des hémoptysies, des douleurs thoraciques.

Ce sont des symptômes que le pharmacien doit être capable de relever au cours d'une conversation avec son patient.

3.1.2 Risques bactériens (autres que la tuberculose), infection opportuniste ou fongique [74.76.81]

Les données sur la surveillance des biothérapies montrent une augmentation significative du risque d'infections bactériennes sous anti TNF α . Les infections les plus couramment observées sont l'atteinte du tractus respiratoire (bronchites et pneumonie d'où l'importance de la vaccination...) les os et articulations, les voies urinaires (pyélonéphrite), la peau (érysipèle).

La prise en charge d'une infection précoce permet de limiter le risque d'infection plus sévère, d'où l'importance de détecter le plus rapidement possible le début d'une infection.

En ce qui concerne les petites plaies du quotidien, un nettoyage rigoureux de la peau à l'eau et au savon ainsi qu'une désinfection soigneuse sera suffisante.

3.1.2.1 Avant l'instauration du traitement

Tout signe d'infection aiguë ou chronique contre-indique la mise sous traitement. Comme pour la tuberculose, le médecin spécialiste doit rechercher les signes et antécédents d'infections ainsi que les terrains présentant un risque infectieux plus important (recherche de prothèse, hygiène bucco dentaire, antécédent de cystite, prothèse...)

3.1.2.2 Au cours du traitement

En cas de suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste, l'arrêt du traitement est impératif. La reprise du traitement ne s'effectuera qu'après guérison complète et vérification de l'absence de réactivation des signes infectieux après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti infectieux, et ceci sous surveillance étroite du patient.

3.1.2.3 Signes évocateurs pour le pharmacien

La fièvre, les frissons, l'asthénie, la toux, dyspnée, l'éruption cutanée, les brûlures mictionnelles, les douleurs articulaires sont autant de signes qui doivent alerter le pharmacien. Il est d'autre part, intéressant d'insister sur le calendrier vaccinal et de rappeler l'importance des vaccins, notamment anti pneumococcique.

3.1.3 Risque d'infection virale aiguë ou chronique [74]

3.1.3.1 Avant l'instauration du traitement

Il faut réaliser une sérologie VHB, VHC, VIH avant l'instauration du traitement, vérifier la présence ou non d'infection virale aiguë ou chronique. En cas d'infection virale aiguë quel que soit le virus, il est préférable de débiter le traitement une fois la guérison obtenue. En cas d'infection chronique, le traitement anti TNF α doit être débuté en évaluant le type de virus, son statut répliatif et les lésions tissulaires. Lors d'infections chroniques par le virus de l'hépatite C, deux études ouvertes n'ont pas montré d'augmentation significative des transaminases et de la charge virale sous

anti TNF α . En revanche, il existe toujours un risque de réactivation virale et d'acutisation lors de l'infection chronique par l'hépatite B.

Il faut mettre à jour le calendrier vaccinal (notamment vaccination anti pneumocoque et anti grippal), à noter que les vaccins vivants sont contre-indiqués après instauration du traitement.

3.1.3.2 Après l'instauration du traitement

Le traitement doit être définitivement arrêté en cas de virose répliquative responsable de lésions viscérales (hépatite B ou C sévères, VIH). La reprise du traitement doit être discutée avec le médecin spécialiste.

Le cas concret de l'infection par l'Herpès virus

Cette famille comprend *les herpes simplex* (HSV), *la varicelle-zona* (VZV), *le cytomégalo virus* (CMV) et le virus *Epstein-Barr* (EBV), avec des formes de l'adulte et de l'enfant. Le TNF α module la réplication et la dissémination des herpes virus.

HSV : une réactivation d'Herpes simplex sous anti TNF alpha est habituelle en pratique courante et réagit bien au traitement antiviral par voie générale, mais il ne faut pas utiliser la voie locale notamment en raison du risque d'émergence de résistance.

VZV : le TNF α inhibe la réplication et l'expression antigénique du virus de la varicelle-zona. Ce vaccin est un vaccin vivant, il serait peut-être judicieux, avant l'instauration du traitement anti TNF α , d'effectuer une vaccination chez les patients non immunisés.

3.1.3.2 Signes évocateurs pour le pharmacien.

Sous anti TNF α , de nombreux signes peuvent évoquer une virose aiguë ou chronique : fièvre, amaigrissement, arthralgie et myalgie, signes cutanés, signes oculaires, digestifs, hépatiques, gynécologiques, et doivent encore une fois interpeler le pharmacien.

3.1.4 Conclusion [7]

Une règle simple est à retenir concernant les infections :

si le patient présente une infection, de la fièvre ou des frissons, il faut lui indiquer de ne pas effectuer son injection. Il lui faudra consulter son médecin immédiatement, prendre le traitement indiqué par celui-ci et ne reprendre ses injections que lorsque son infection est traitée et seulement après l'accord de son médecin.

3.2 Risques de lymphomes et de cancers solides

3.2.1 Risque de lymphomes [74.83.84.85]

3.2.1.1 Rappel sur le lymphome

Les lymphomes sont des tumeurs malignes développées à partir du système lymphatique (composé des lymphocytes et du réseau lymphatiques). Les lymphomes peuvent se développer dans n'importe quel organe comprenant du tissu lymphoïde. Toutefois, les lymphomes se développent préférentiellement là où le tissu lymphoïde sera le plus dense, notamment au niveau des ganglions lymphatiques, les amygdales et dans la muqueuse de l'intestin grêle. Nous pouvons distinguer les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

3.2.1.2 Lymphomes et PR

Le risque de lymphome chez les individus atteints de PR est plus important que dans la population générale (ce risque augmenté n'est pas observé chez les patients atteints de SPA). En effet, ce risque est surtout associé à l'état inflammatoire persistant : plus la maladie a une composante inflammatoire importante, plus le risque est grand. Néanmoins, il semble encore très difficile de déterminer si le risque est plus important du fait du traitement anti TNF α ou seulement de la maladie (les études semblent assez rassurantes à ce sujet).

Un lymphome ancien même considéré comme guéri, contre-indiquera l'utilisation des anti TNF α , de même que la survenue d'un lymphome sous anti TNF α contre-indique formellement la reprise ultérieure du traitement.

3.2.1.3 Signes évocateurs d'un lymphome

Les symptômes suivants : fièvre inexpiquée, altération de l'état général, amaigrissement, adénopathie superficielle, infections récidivantes, sueurs et prurit sont des signes qui doivent interpeler le pharmacien afin d'orienter le patient le plus rapidement possible.

3.2.2 Affection hématologique autre que le lymphome (leucémie aiguë, syndromes lymphoprolifératifs chroniques, leucémies lymphoïdes chroniques...) [74]

Les recommandations concernant l'utilisation des anti TNF α en cas d'affection hématologique sont les suivantes :

- En cas d'antécédent d'affection hématologique maligne : il est préférable de ne pas autoriser le traitement en raison d'un manque de connaissance.
- En cas d'affection hématologique potentiellement préneoplasique, le traitement est possible associé à une grande prudence. La découverte d'une immunoglobuline monoclonale sous anti TNF α n'empêche pas la poursuite du traitement, ceci à condition qu'il n'y ait pas d'hémopathie et que le taux d'immunoglobuline reste stable.

3.2.3 Risque de néoplasie solide [74.86.87.88.89.90.91]

La question d'un éventuel sur-risque de cancer sous anti TNF α n'est à ce jour pas résolue. En effet, les résultats actuels ne présentent, pas d'augmentation du risque de cancer en dehors d'une augmentation du risque de carcinome cutané ainsi qu'un doute sur une augmentation du risque de mélanome.

Les recommandations du Club Rhumatismes et inflammation (CRI) sont les suivantes :

- **En cas de cancer solide récent** : le traitement est contre-indiqué
- **En cas de cancer présumé guéri depuis au moins cinq ans** : il faudra évaluer le bénéfice / risque avec le cancérologue.
- **En de cancer stabilisé mais non présumé guéri** : le traitement sera contre-indiqué.

Chaque situation clinique est différente et nécessite une prise en charge globale du patient afin d'évaluer le bénéfice / risque du traitement.

3.2.3.1 Quelques cas particuliers

3.2.3.1.1 Les carcinomes cutanés (baso et spinocellulaire)

Les carcinomes sont les cancers les plus fréquents. L'exposition solaire est le facteur de risque majeur dans la survenue des carcinomes cutanés. Les carcinomes se développent à partir de cellules de l'épiderme : les kératinocytes. Nous pouvons distinguer deux types de carcinomes :

- les carcinomes baso cellulaires (70% des cas) : ils surviennent généralement au niveau des zones découvertes en particulier du visage et du cou, rarement sur le reste des téguments et jamais au niveau des muqueuses. Ces carcinomes ne se développent généralement pas à partir d'une lésion préexistante et ne donnent jamais de métastase.

- Les carcinomes spino cellulaires (30% des cas) : se développent au niveau des téguments des zones découvertes ou sur les demi-muqueuses (lèvres) et, habituellement, à partir de lésions préexistantes.

Le risque de cancers cutanés est plus élevé chez les sujets atteints de PR que dans la population générale. Le risque semblerait plus élevé sous anti TNF α . D'autre part, l'utilisation de puvathérapie (traitement du psoriasis) présente un risque supplémentaire (à partir d'une dose cumulée de 2500 joules).

La surveillance de la peau doit donc être régulière à la fois par le patient et le médecin surveillant le traitement anti TNF α . Toute lésion cutanée évoluant sous anti TNF α justifie rapidement une consultation spécialisée.

Les conseils à donner sont simplement d'éviter une exposition solaire et de privilégier une protection solaire d'indice maximal.

3.2.3.1.2 Les mélanomes

Le mélanome se développe à partir des mélanocytes. Il s'agit d'un cancer cutané plus rare et plus grave que les précédents. En l'absence de traitement, le mélanome s'étend d'abord localement, puis au niveau des ganglions et peut se disséminer donnant lieu à des métastases.

Aucune donnée ne semble montrer un sur-risque de mélanome chez les individus traités par anti TNF α , mais le caractère très métastatique de ces tumeurs suggère une très grande prudence.

3.2.3.1.3. Le cancer du sein

Le risque de cancer du sein est plus important chez une personne souffrant de PR que dans la population générale, il sera important d'évaluer le bénéfice / risque avec le cancérologue en tenant compte des caractéristiques du cancer et de la gravité de la PR.

3.2.3.2 Symptômes à surveiller

Pour le pharmacien, il est important d'interroger le patient sur une éventuelle altération de l'état général avec fièvre, une fatigue importante, un amaigrissement.

3.3 Risques cardiovasculaires [74]

Un antécédent de maladie cardiovasculaire en dehors des insuffisances cardiaques stade III et IV ne contre-indique pas l'utilisation d'un traitement par anti TNF α .

Pour rappel :

Stade III : difficulté importante pour effectuer des activités physiques, gêne lors des activités même modérées de la vie courante mais pas de gêne au repos.

Stade IV : les activités de vie courante ne peuvent être effectuées sans gêne importante et il existe une gêne au repos.

Lors de la PR, des SPA, psoriasis et RP, on observe une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires. Le traitement doit être arrêté s'il y a apparition de symptômes ou aggravation de l'insuffisance cardiaque.

3.4 Risques neurologiques : maladies démyélinisantes [74]

Au cours du traitement par anti TNF alpha, il a été observé (très rarement) des signes cliniques évoquant une sclérose en plaque ou un syndrome de Guillain-Barré (faiblesse musculaire, fourmillement dans les bras et le haut du corps), symptômes généralement résolutifs après l'arrêt du traitement. Ainsi, une sclérose en plaque active ou survenue récemment contre-indique l'utilisation de ces traitements. L'apparition de signes neurologiques (fourmillement, troubles visuels, confusion, troubles de la marche...) impose l'arrêt du traitement et une consultation spécialisée.

3.5 Réactions allergiques[74]

3.5.1 Réactions systémiques

Ces réactions sont essentiellement observées lors du traitement par infliximab, mais en théorie elles sont possibles avec tous les anti TNF α . Une prémédication systématique n'est pas recommandée en l'absence de réaction d'hypersensibilité.

3.5.1.1 Réactions immédiates

Ces réactions peuvent survenir pendant ou dans les deux heures qui suivent la perfusion. Ce sont des réactions essentiellement observées au début du traitement, dans les 3 à 4 premières semaines de traitement mais elles peuvent apparaître plus tardivement. Les symptômes généralement observés sont : fièvre, frissons, nausées, vomissements, céphalées, prurit, exanthème allant d'un érythème discret avec sensation de cuisson à un tableau d'homme rouge, flushs, urticaire mais quelques réactions plus graves peuvent survenir, pouvant engager le pronostic vital.

Ces réactions cessent le plus souvent en ralentissant le rythme des perfusions. Selon la gravité pour les réactions bénignes, on se contentera d'administrer un anti histaminique alors que la corticothérapie, avec ou non une technique de réanimation, sera utile dans les formes sévères.

3.5.1.2 Réactions retardées

Elles sont rares. Elles se manifestent 3 à 12 jours après la perfusion.

3.6 Réactions au point d'injection [74]

Il s'agit d'un effet indésirable courant (10 à 20% des patients). Ces réactions cutanées locales (rougeur, démangeaisons, douleur ou œdème) apparaissent le plus souvent à l'instauration du traitement et peuvent persister en moyenne 3 à 5 jours. Ces réactions ne constituent pas un motif d'arrêt du médicament, d'autant qu'elles finissent par disparaître malgré la poursuite du traitement. Il existe quelques petits conseils simples à donner au patient pour limiter ces réactions :

- sortir le médicament du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection afin que la

solution atteigne la température ambiante, cela permettra de diminuer la douleur à l'injection ;

- désensibiliser la peau avant la désinfection et l'injection à l'aide d'une poche réfrigérée ;

- désinfecter puis laisser sécher la peau avant l'injection ;

- penser à toujours changer les sites d'injection à chaque nouvelle injection ;
cuisse, ventre, bras, en espaçant d'au moins 3 cm les sites ;

- choisir pour site d'injection une zone saine sans plaie ni veine (notamment pour les patients atteints de psoriasis) ;

- ne pas masser la zone après l'injection, ne pas placer de poche réfrigérée.

3.7 Autres réactions cutanées [74]

De nombreuses manifestations cutanées ont été rapportées sous anti TNF α . On peut distinguer les manifestations paradoxales, qui correspondent à des dermatoses habituellement traitées ou améliorées par les anti TNF α , et les autres manifestations cutanées.

Les éruptions psoriasiformes sont les plus courantes des réactions paradoxales. Ces éruptions reproduisent les différentes formes cliniques du psoriasis avec une prédominance des atteintes pustuleuses palmo plantaires (sup à 50 %) et du psoriasis en plaque (environ 50%). Il faut noter que les patients présentant des antécédents de psoriasis développeront un psoriasis de morphologie et de localisation différentes. Selon la gravité de l'atteinte, on changera ou non le traitement prescrit, mais la majorité des patients développant ce type de dermatose peuvent poursuivre un traitement par anti TNF α .

3.8 Apparition d'auto anticorps [74]

Des phénomènes d'auto-immunité sont fréquemment observés sous anti TNF α . Les auto anticorps apparaissent généralement dès 4 à 10 semaines de traitement et disparaissent en 3 à 6 mois à l'arrêt du traitement. Ce phénomène est le plus souvent biologique et ne nécessite pas l'arrêt du traitement. Les manifestations cliniques, notamment les manifestations cutanées ou évocatrices d'un lupus sont exceptionnelles et généralement sans gravité. On considère que l'arrêt du traitement est impératif lorsque les signes cliniques accompagnent les signes biologiques.

3.9 Conclusion : à retenir pour le pharmacien d'officine [74]

Les symptômes inhabituels qui nécessitent une prise en charge urgente :

•SIGNES D'INFECTIONS GRAVES : Fièvre élevée associé ou non à de la toux, essoufflement, frissons, faiblesse, zone chaude, rouge, irritée de la peau ou d'une articulation.

•SIGNES DE TROUBLES SANGUINS : Saignements, ecchymoses ou au contraire pâleurs.

•SIGNES DE TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX : Engourdissement ou fourmillements, troubles de la vision, douleurs oculaires, ou apparition de faiblesse dans les bras ou les jambes.

•SIGNES D'AGGRAVATION D'UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE : Fatigue, essoufflement à l'activité, œdèmes des chevilles, sensation de gonflement dans le cou ou l'abdomen, essoufflement nocturne ou toux, coloration bleuâtre des ongles ou autour des lèvres.

4. Situations particulières [74]

Après avoir détaillé les différents événements indésirables pouvant survenir sous traitement anti TNF α , nous verrons quelle attitude adopter face à certaines situations particulières.

4.1 Associations médicamenteuses

4.1.1 Association anti TNF alpha et MTX

4.1.1.1 Dans la polyarthrite rhumatoïde

L'association MTX et etanercept : Plusieurs études ont prouvé un intérêt de l'association de ces deux médicaments, tant en ce qui concerne l'efficacité clinique que la capacité à retarder la progression structurale.

L'association MTX et adalimumab : De même, il s'est avéré que l'association MTX et adalimumab était plus efficace, tant sur le plan structural que sur le plan clinique, que l'utilisation du adalimumab seul ou du MTX seul. D'autre part, la pharmacocinétique de l'adalimumab est nettement modifiée par la présence du MTX (diminution de la clairance).

4.1.1.2 Dans les spondylarthropathies

L'association n'apporte pas de bénéfice supplémentaire. Il est recommandé d'utiliser les anti TNF α en monothérapie.

4.1.2 Association anti TNF α et traitement de fond

4.1.2.1 Dans la PR et les spondylarthropathies

Il n'existe pas de contre-indication à l'association du traitement de fond (sauf sulfasalazine) aux anti TNF α , les données publiées ne montrent pas de toxicité accrue des anti TNF α à un traitement de fond conventionnel autre que le MTX.

L'association étanercept-sulfasalazine semble entraîner une diminution des globules blancs.

4.1.3 Association anti TNF α et anti inflammatoire

Il n'existe aucune publication de données rapportant une intolérance accrue aux anti TNF α lors de l'association avec une corticothérapie orale ou un anti inflammatoire non stéroïdien.

4.1.4 Association anti TNF α et autres biothérapies

L'association anakinra KINERET® à un autre anti TNF α est contre-indiquée en raison d'un risque accru de neutopénie et d'infection sévère.

L'association Abatacept ORENCIA® à un autre anti TNF α est aussi contre-indiquée en raison d'un risque accru d'infection sévère.

4.1.5 Conclusion : Quels traitements concomitants aux anti TNF alpha peut délivrer le pharmacien ?

Les données indiquent qu'il n'existe pas d'interaction entre les anti TNF α et :

- les glucocorticoïdes ;
- les salicylés (sauf sulfasalazine) ;
- les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les analgésiques ;
- le méthotrexate.

4.2 Brûlures et traumatismes[7.74]

En cas de brûlure sévère et étendue, il sera recommandé d'arrêter les anti TNF α en raison du risque infectieux important.

En cas de fractures, si un geste chirurgical est nécessaire, il sera recommandé d'arrêter le traitement anti TNF α .

En cas de traumatisme important, notamment en cas d'effraction cutanée, l'arrêt des anti TNF α peut être proposé.

4.3 Chirurgies et soins dentaires [74]

Une intervention chirurgicale peut conduire sous traitement anti TNF α à une complication infectieuse et/ou à un retard de cicatrisation. Il est donc nécessaire de mettre en place un certain nombre de précautions afin d'éviter tout souci.

4.3.1 Chirurgie programmée

Les recommandations sont les suivantes :

La durée d'arrêt des anti TNF α avant la chirurgie est :

- d'au moins deux semaines pour l'etanercept ;
- d'au moins quatre semaines pour adalimumab/ certolizumab .

Ce délai d'arrêt devra être adapté, voire prolongé, au cas par cas, en fonction :

- du type de chirurgie pour lequel le risque infectieux post opératoire peut être variable ; chirurgie en milieu stérile ou septique, ou situation à risque septique ;
- du terrain et du risque infectieux du patient : antécédent infectieux, existence de diabète ... ;
- de la sévérité de l'affection rhumatologique et de son contrôle par le traitement (en effet, arrêter le traitement longtemps n'expose pas toujours le patient à une recrudescence de la maladie) ;

La reprise du traitement ne pourra s'effectuer qu'après cicatrisation complète et en l'absence de signes d'infection.

4.3.2 Chirurgie « en urgence »

Les recommandations sont les suivantes lorsque la chirurgie est réalisée en urgence :

- arrêter les anti TNF α ;
- éventuellement mettre en place une prophylaxie antibiotique afin de limiter le risque infectieux ;
- surveillance rapprochée du patient en post opératoire.

La reprise du traitement ne s'effectuera qu'après complète cicatrisation et en l'absence d'infection.

4.3.3 Soins dentaires

Avant de débiter un traitement anti TNF α , il est recommandé d'effectuer tous les soins dentaires nécessaires. Une hygiène bucco dentaire et des soins réguliers sont recommandés.

4.3.3.1 Soins usuels (caries, détartrage)

Il peut éventuellement être proposé une antibioprophylaxie, mais il n'y a aucune nécessité d'arrêter le traitement lors des soins classiques.

4.3.3.2 Soins à risques infectieux (extraction, abcès...)

Il est recommandé d'arrêter le traitement au moins deux semaines avant la réalisation des soins. Ces soins seront également (généralement) réalisés sous couverture antibiotique. La reprise du traitement ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

4.3.3.3 Implants

Il n'y a pas de recommandation spécifique quant à l'arrêt des anti TNF α , il faudra tout de même rester vigilant aux risques infectieux potentiels.

4.4 Les cures thermales [74]

4.4.1 Bénéfices des cures thermales sur les rhumatismes inflammatoires

D'après les recommandations de l'HAS (2007), il semblerait que les cures thermales apporteraient un bénéfice antalgique et fonctionnel dans la prise en charge des PR stables.

D'après les recommandations de l'HAS (2009), la crénobalnéothérapie (avec exercice en groupe) semble aussi avoir un effet bénéfique sur la SPA.

4.4.2 Le risque infectieux lié aux cures thermales

Le patient peut être exposé à des risques d'infections transmises par curistes (les infections ORL bénignes), mais aussi à des infections nosocomiales comme la légionellose du fait de l'eau chaude (ce risque a nettement diminué).

4.4.3 Recommandations concernant les cures thermales et les patients sous anti TNF α

Les cures thermales présentent une contre-indication relative :

- chez les patients âgés et présentant une comorbidité significative comme le diabète, les infections répétées, car le risque infectieux est plus important.
- chez les patients présentant une pathologie très active.

D'autre part, les traitements anti TNF α exposent à un risque infectieux plus important pendant les deux premiers mois du traitement. Il est donc recommandé de ne pas envisager de cure thermique pendant cette période.

4.5 Désirs de grossesse [74]

En l'absence de données suffisantes, les anti TNF α sont contre-indiqués pendant la grossesse. Avant de débuter un traitement anti TNF α , une contraception efficace devra être instaurée. Toutefois, les données s'accumulent concernant la normalité des grossesses chez les femmes exposées aux anti TNF α lors de la conception (on possède moins de données aux cours des second et 3^{ème} trimestres).

4.5.1 Conduite à tenir sous Méthotrexate

4.5.1.1 Chez la femme

L'association du MTX et d'un traitement anti TNF α est courante. Un désir de grossesse impose l'arrêt du traitement par MTX. La demi-vie d'élimination plasmatique du MTX est de 3 à 4 heures, ainsi en théorie une conception serait possible dès le lendemain de l'arrêt. Néanmoins, en raison de son caractère tératogène, abortif et mutagène, le délai à respecter entre l'arrêt du MTX et la conception peut être fixé à un mois.

4.5.1.2 Chez l'homme

En raison de ces effets tératogènes, abortif et mutagène il sera demandé d'arrêter le MTX au moins trois mois avant la conception (ceci correspond à un cycle de spermatogénèse soit environ 71 à 72 jours).

4.5.2 Conduite à tenir sous anti TNF α

4.5.2.1 Désirs de grossesse

4.5.2.1.1 Avant le traitement par anti TNF α

Il est important, lors de la consultation d'initiation d'un traitement par anti TNF α , de déterminer s'il y a un éventuel désir de grossesse.

Si une grossesse est envisagée, l'instauration du traitement n'est pas recommandée.

Toutefois, l'évaluation de la sévérité de la maladie est importante. En effet, l'initiation

du traitement peut dans certains cas stabiliser la maladie, obligeant à différer le projet de grossesse afin de vivre une grossesse dans de meilleures conditions.

4.5.2.2 Au cours du traitement par anti TNF α

4.5.2.2.1 Chez la femme

Les recommandations sont les suivantes :

- adalimumab : arrêt 6 mois avant la conception (6 mois sous contraceptif bien entendu) ;
- etanercept : il n'y a pas de recommandation concernant son arrêt ;
- certolizumab pegol : arrêt de 5 mois avant la conception.

Les grossesses menées sous anti TNF α semblent avoir un pronostic identique aux grossesses sans anti TNF α .

D'autre part, si la maladie le nécessite, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la confirmation de la grossesse. L'utilisation des anti TNF α au cours de la grossesse et, notamment lors du 3ème trimestre, sera discutée au cas par cas.

4.5.2.2.2. Chez l'homme

Il ne semble pas justifié d'interrompre le traitement par anti TNF α chez l'homme qui souhaite concevoir un enfant.

4.5.1.3 Grossesse déclarée lors du traitement

À ce jour, l'ensemble des données disponibles sont rassurantes en ce qui concerne une grossesse sous anti TNF α .

Néanmoins, la survenue d'une grossesse impose :

- un arrêt immédiat du traitement ;
- une surveillance échographique ;
- une déclaration de pharmacovigilance.

Il est important de rassurer le couple, la survenue d'une grossesse sous traitement n'expose pas à un avortement thérapeutique.

4.5.1.4 Allaitement

Les anti TNF α sont faiblement sécrétés dans le lait maternel mais, en l'absence de données disponibles, l'allaitement ne sera recommandé sous traitement.

En cas de désir d'allaitement, la reprise du traitement ne s'effectuera qu'après l'arrêt de l'allaitement.

Il faut savoir que souvent, notamment au cours de la PR, la maladie reprend son activité après l'accouchement, ainsi la reprise du traitement anti TNF α et l'interdiction d'allaiter sera discutée au cas par cas.

4.6 Voyage [74]

4.6.1 Avant le départ

Avant le départ, en fonction de la destination, il faut s'informer sur les vaccinations à effectuer. Pour cela, le patient peut se référer au site de l'institut Pasteur et au site du Ministère des Affaires étrangères.

4.6.1.1 Rappel sur les vaccins

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués lors d'un traitement anti TNF α . Il s'agit du BCG, Rougeole-Oreillons-Rubéole(ROR), Varicelle, fièvre jaune, polio par voie buccale (réservé uniquement aux situations endémique).

Les vaccins « inactivés » peuvent quant à eux être administrés. Il s'agit du vaccin contre la grippe, hépatite A et B, DTP, haemophilus influenza b, coqueluche, méningocoque, pneumocoque, fièvre typhoïde, polio par voie injectable.

4.6.1.1.1 Avant de débiter un traitement par anti TNF α

Il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées, en particulier la vaccination ROR chez l'enfant (et varicelle si l'enfant ne l'a pas eue).

Par contre, si l'intradermoréaction à la tuberculine est négative, le BCG est contre-indiqué avant de débiter la biothérapie (risque de bécégite).

La vaccination anti pneumococcique doit être proposée (surtout chez les sujets à risque : splénectomisés, diabétiques...).

La vaccination contre l'hépatite B peut être recommandée surtout en présence de facteurs de risque.

Il est aussi important d'évaluer si le patient est susceptible à court ou à moyen terme de se rendre dans un pays où la vaccination anti amarile (fièvre jaune) est obligatoire (pays d'Afrique ou d'Amérique du Sud). Dans ce cas, la vaccination doit être effectuée dans un centre agréé au moins 3 semaines avant le début du traitement

anti TNF α .

4.6.1.1.2 Pendant le traitement par anti TNF alpha

Comme nous l'avons précédemment indiqué, l'administration des vaccins vivants est contre-indiquée pendant le traitement.

La vaccination annuelle antigrippale sera systématiquement proposée.

La vaccination contre la fièvre jaune est un problème (délai d'immunisation de 10 jours). Les recommandations sont les suivantes (CRI) :

- se renseigner pour savoir si la vaccination anti amarique est obligatoire avant de réserver un voyage à l'étranger ;
- en cas de vaccination obligatoire, la balance bénéfice / risque doit être soigneusement évaluée (collaboration avec Institut Pasteur). Il peut être envisagé d'effectuer une fenêtré thérapeutique : effectuer la vaccination après un délai d'environ 5 demi-vies de la biothérapie (ce qui correspond à l'élimination complète du produit) ;
- la reprise du traitement s'effectuera au moins 3 semaines après la vaccination au mieux 4 semaines.

Si le patient doit se rendre en zone d'endémie (cas de force majeure) un certificat de contre-indication à la vaccination peut être établi. La prophylaxie, dans ce cas, ne reposera que sur la protection vis-à-vis des piqûres de l'insecte vecteur (moustiquaire, produits anti moustiques...).

4.6.2 Voyage en avion

En cas de transfert aérien, pour garder son traitement en cabine (ce qui est préférable compte tenu des températures extrêmement basses dans les soutes qui pourraient détériorer le médicament), il faut suivre quelques règles :

- en faire la demande lors de l'enregistrement à l'aide d'un certificat médical et/ou muni de son ordonnance, idéalement traduit en anglais.
- conserver son traitement dans un sac isotherme avec des packs réfrigérants.

4.6.2.1 Destination de l'Union Européenne

Il faut penser à demander au moins deux semaines avant le départ la carte européenne d'assurance maladie. Elle permet une prise en charge des frais médicaux chez le médecin, pharmacien et dans les hôpitaux du service public.

4.6.2.2 Sur le lieu du séjour

Comme toujours, il est important de respecter les mesures d'hygiène lors des injections. Pour ceci, il faut prévoir une trousse à pharmacie complète, prendre toutes les précautions à l'égard de l'alimentation et des insectes.

Il faut penser à demander à l'hôtel s'il dispose d'un réfrigérateur fonctionnant pour mettre les médicaments et prévoir un sac isotherme avec packs réfrigérants pour tout déplacement.

En cas de déplacement inférieur à 15 jours, il peut être conseillé tout simplement pour l'etanercept et adalimumab d'effectuer la dernière injection juste avant le départ et la suivante au retour.

4.7 Conservation et administration [74,3]

4.7.1 Conservation

Tous ces médicaments doivent être conservés au réfrigérateur entre +2°C et +8°C, le produit ne pourra en aucun cas être congelé.

La durée de conservation :

- ENBREL® 50mg en stylo pré-rempli et Enbrel 25mg et 50mg en seringue pré-remplie est de 2 ans.
- ENBREL® 25mg/ml pour usage pédiatrique est de 3 ans.
- HUMIRA® en seringue/stylo pré-rempli est de 18 mois
- CIMZIA® en seringue pre-remplie est de 18 mois.

Concernant le médicament ENBREL® pour usage pédiatrique, lorsque la deuxième injection s'effectue avec le même flacon que lors de la première injection, il est important de suivre quelques règles.

Selon le poids de l'enfant, il est possible de réaliser deux injections avec le même flacon, ainsi une fois la solution reconstituée, celle-ci devra être conservée au réfrigérateur debout (entre +2°C et +8°C, avec tous les éléments du coffret). En effet, reconstituée, la solution pourra être conservée 14 jours. Lors de la deuxième injection, attendre 15 à 30 min afin que la solution atteigne la température ambiante, utiliser le matériel non utilisé lors de la dernière injection pour effectuer la nouvelle injection. Toutefois, s'il n'y a pas suffisamment de solution dans le flacon pour effectuer la seconde injection, alors le flacon ainsi que le coffret devront être jetés.

4.7.2 Administration

L'administration de ces médicaments s'effectue en sous cutanée par le patient lui-même après avoir suivi une formation adéquate ou par un proche. Nous détaillerons ici l'administration du médicament grâce au stylo MYCLIC et par seringue pré-remplie :

Comment réaliser une injection à l'aide du stylo pré-rempli MYCLIC :

1. Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection. Assurez-vous de disposer d'une surface plane et propre pour poser tous les éléments nécessaires à la réalisation de l'injection. Ne pas secouer le stylo. Désinfecter la peau à l'aide du matériel mis à disposition.
2. Inspecter la solution, celle-ci doit être limpide incolore ou jaune pâle et sans particules visibles en suspension, dans le cas contraire ne pas injecter la solution et en parler à votre pharmacien .Retirer le capuchon blanc en tirant dans l'axe, éviter de tordre le bouchon pour ne pas endommager l'aiguille et ne pas le remettre. L'administration se réalise préférentiellement au niveau de la cuisse, mais celle-ci peut aussi être effectuée au niveau de l'abdomen et de l'avant bras (toujours à au moins 5 cm du nombril).
3. Positionner le stylo à 90° par rapport au site d'injection et appuyer fermement le stylo contre la peau jusqu'à ce que l'embout violet de l'aiguille disparaisse. **NE PAS APPUYER SUR LE BOUTON VERT SITUE AU DESSUS DU STYLO !**
4. En maintenant le stylo en place, appuyer sur le bouton vert avec la pouce et relâcher immédiatement, ceci provoquera un clic indiquant le début de l'injection. Continuer à tenir fermement le stylo en place en attendant le second clic indiquant la fin de l'injection. Il se passe 10 secondes entre le premier clic et le second (si vous oubliez d'enlever votre pouce attendre juste 10s pour que toute la solution soit administrée)
5. Vérifier que la fenêtre d'inspection est entièrement violette. Dans le cas contraire, contacter votre pharmacien ou votre infirmière.
6. Jeter le stylo usagé dans un collecteur prévu à cet effet.

Comment réaliser une injection à l'aide de la seringue pré-remplie :

1. Penser à retirer la seringue pré-remplie du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection / désinfecter le site.
2. Enlever le capuchon dans l'axe de l'aiguille d'un mouvement droit et rapide

afin de ne pas endommager l'aiguille.

3. Préférer l'abdomen (moins douloureux) en évitant de piquer dans les 5 cm autour du nombril.
4. Pincer la peau pour former un pli cutané et piquer franchement avec un angle de 45° à 90°, puis relâcher la peau.
5. Injecter lentement la solution à un rythme régulier. Lorsque la seringue est vide, retirer l'aiguille en veillant à conserver le même angle que lors de l'introduction.
6. Jeter l'aiguille dans un collecteur prévu à cet effet.

Les traitements anti TNF α sont révolutionnaires et présentent une avancée majeure dans la prise en charge des maladies inflammatoires. Toutefois, il s'agit de traitements lourds présentant un certains nombres d'effets indésirables et de précautions d'emplois. Ces notions doivent être acquise par le pharmacien afin de les transmettre correctement à son patient.

CONCLUSION

Le TNF α joue un rôle très important dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires chroniques. En effet, cette cytokine présente en quantité importante, tant au niveau des articulations pour la Polyarthrite rhumatoïde, qu'au niveau des lésions élémentaires du psoriasis en plaque, serait responsable d'une destruction majeure.

Les inhibiteurs du TNF α constituent ainsi une révolution pour la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques qui sont la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis en plaque et la maladie de crohn.

Ces molécules représentent une avancée, car elles améliorent considérablement la qualité de vie des patients. Nous avons pu mettre en évidence une action symptomatique et un effet structural permettant de ralentir voir de stopper la progression des lésions.

Néanmoins, cela reste un traitement couteux et nécessitant un certain nombre de précautions. Une grande prudence sera de rigueur pour l'instauration et le suivi du traitement. Les patients doivent ainsi être correctement informés par les professionnels de santé qui les entourent, afin de remédier le plus rapidement possible à d'éventuelles complications au cours du traitement. Le rôle du pharmacien est essentiel, en effet les patients se présente facilement vers leurs pharmaciens pour toutes questions concernant leurs traitements. En tant que pharmaciens, nous nous trouvons donc devant l'obligation de maîtriser l'ensemble de ces notions.

A l'avenir, grâce a un diagnostic plus précoce et plus précis, les biothérapies seront instaurer beaucoup plus tôt dans l'histoire de la maladie ce qui permettra d'éviter des dommages irréversibles.

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Modulation de l'action de l'IL1.....	12
Figure 2. Modulation de l'action du TNF alpha.....	14
Figure 3. Structure d'etanercept.....	17
Figure 4. Structure de l'adalimumab.....	27
Figure 5. Schéma d'une articulation normale.....	42
Figure 6. Atteinte articulaire lors de la PR.....	44
Figure 7. Critères ACR/EULAR 2010.....	49
Figure 8. Recommandation HAS pour la prise en charge de la PR.....	54
Figure 9. Présentation de l'enthèse.....	58
Figure 10. Schéma d'une coupe de peau au cours du psoriasis en plaque.....	73
Figure 11. Schéma d'une coupe d'intestin au cours de la maladie de Crohn.....	79
Figure 12. Lecture de L'IDR à la tuberculine.....	86

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Présentation des dermocorticoïdes.....	75
Tableau II. Les traitements généraux du psoriasis.....	77

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACR : American College of Rheumatology
- ACTH : Adreno Cortico Trophic Hormone
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
- CCP : Peptide Citrulliné Cyclique
- CRP : Proteine C-Reactive
- DAS : Disease Activity Score
- FR : Facteur Rhumatoïde
- FSE : Feuille de Soins Electronique
- GH : Growth Hormone
- HAQ : Health Assessment Questionnaire
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IL : Interleukine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IPD : InterPhalangienne Distale
- IPP : InterPhalangienne Proximale
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- MIC : Maladie Inflammatoire Chronique
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- MTX : Methotrexate
- NFS : Numération Formule Sanguine
- PASI : Psoriasis Area Severity Index
- PEG : PolyEthylène Glycol
- PR: Polyarthrite Rhumatoïde
- RIC : Rhumatisme Inflammatoire Chronique
- RP: Rhumatisme Psoriasique
- SPA : Spondylarthrite Ankylosante
- TNF α : Tumor Necrosis Factor
- TSH : Thyroid Stimulating Hormone
- VS : Vitesse de Sédimentation

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Extrait de la fiche pharmacologie les biothérapies dans les maladies inflammatoires et auto immunes soins n°719 octobre 2007
- [2] Extrait de l'actualité pharmaceutiques prescription des anti TNF alpha au comptoir n°500 nov. 2010
- [3] Extrait de la monographie AFSSAPS ENBREL®
- [4] Extrait de « A .SPARSA T.BARBIN, P.ORCEL. Annales dermatologie et de vénéréologie 2005 vol132 n°11 p861 a p 876 [5] »
- [5] Extrait du « Traité de thérapeutique rhumatologique » 2^{ème} édition, 2007,404-405
- [6] Extrait du site Internet www.biotherapie.fr consulté le 10/08/2011
- [7] Extrait du « Guide à l'usage des professionnels de santé confrontés à des patients traités par anti TNFalpha », laboratoire Abbott 2008
- [8] Dr Didier LEFRANC PHD, AHU Laboratoire d'immunologie CHR et univ de Lille Cytokine et anti cytokines. Extrait du site internet www3.univlille2.fr/immunologie/labo/Cours/DES/Cytokines-DL.pdf consulté le 15/08/2011
- [9] Extrait de la présentation « Réaction inflammatoire : Aspects biologiques et clinique, conduite à tenir » site Internet <http://www.medecine.ups-tlse.fr> consulté le 20/08/2011
- [10] Extrait du site Internet <http://www.pharmacomedicale.org> consulté le 01/09/11
- [11] T.BARDIN, P.ORCEL. Traité de thérapeutique rhumatologique 2eme édition, 2007, Chapitre 5 Inhibiteur du TNF alpha et de L'IL-1 p43-52

- [12] Extrait du site Internet <http://www.bio-therapy.net> consulté le 01/09/11
- [13] Extrait de la « Commission de transparence KINERET® » site Internet http://www.amgen.fr/pdfs/Kineret_Avis_transparence.pdf consulté le 01/09/11
- [14] Extrait du site Internet <http://cofer.univ-lille2.fr> consulté le 01/09/11
- [15] Revue du Rhumatisme 71 (2004) 11- 16 ELSEVIER MASSON
- [16] Extrait de « P.DESBENOIT, rôle du TNF alpha dans l'ostéoclastogénèse sept 2010 » Laboratoire Abbott
- [17] Extrait du site Internet www.cri-net.com (chapitre 13 :l'ostéolyse et la chondrolyse dans les rhumatismes inflammatoires : de la pathogénie aux traitements) consulté le 13/09/11
- [18] A. ROZIERES, A. HENNINO, J.-F. NICOLAS, Le TNF alpha dans la physiopathologie du psoriasis Annales Dermato Venereol Articles scientifiques 2006; 133:174-80
- [19] Extrait du site Internet www.sfdermato.org consulté le 15/09/11
- [20] Fiche d'information thérapeutique ENBREL®
- [21] T.BARDIN, P.ORCEL Traité de thérapeutique rhumatologique 2^{ème} édition, 2007, chapitre PR de l'adulte p405-406.
- [22] Extrait du site Internet [www. Vidalonline.com](http://www.Vidalonline.com) consulté le 15/09/11
- [23] O.ROMAIN, D.PREUD'HOMME Actualité pharmaceutiques archives de pédiatrique 17 (2010) 1124-1125 ELSEVIER MASSON
- [24] A SPARSA. Etanercept annales dermato 2007 ; 134 :972-7

[25] Règles de prescription des médicaments en 2007 annales dermatol venereol 2007 ; 134 :913-5

[26] Extrait du site Internet www.droitpharma.fr consulté le 16/09/11

[27] Extrait de « initiation rapide ou tardive des biothérapies dans la polyarthrite débutantes: impact économique » à partir des données de la cohorte ESPOIR.

[28] Extrait du site Internet [http/ www.pfizer.fr](http://www.pfizer.fr) consulté le 20/09/11

[29] Extrait du site Internet www.has-santé.fr consulté le 20/09/11

[30] COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 mars 2005 ENBREL® a partir du site internet <http://www.has-sante.fr>

[31] LEVANG, AUBIN Gestion des traitements lourds ELSEVIER MASSON Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135,710-713

[32] Extrait du site internet [http : 3w.ciminfo.org](http://3w.ciminfo.org) consulté le 23/09/11

[33] Fiche d'information thérapeutiques HUMIRA®

[34] Monographie AFSSAPS HUMIRA® Adalimumab

[35] Extrait du site Internet <http://www.bio-therapy.net> consulté le 23/09/11

[36] Extrait du site Internet <http://www.vidalpro.net/> consulté le 23/09/11

[37] Extrait du site Internet <http://www.ema.europa.eu> consulté le 23/09/11

[38] Fiche d'information thérapeutique CIMZIA®

[39] Notice CIMZIA®

[40] Polyarthrite rhumatoïde La santé des femmes en France. Université de Nancy faculté de médecine p 184-185

[41] B.COMBES Polyarthrite rhumatoïde : clinique et diagnostic EMC 14-220-A-10

[42] Extrait de la revue Rhumatos La pratique quotidienne en rhumatologie dec. 2010 vol 7 N°63

[43] COFER Polyarthrite rhumatoïde via site Internet www.lecofer.org consulté le 25/09/11

[44] B.COMBES Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde Revu du Rhumatisme 74 (2007) 18-25

[45] SIBILA, Item 121 la polyarthrite rhumatoïde service de rhumatologie Faculté de Medecine ULP Strasbourg France 2002

[46] Extrait du site Internet <http://sfr.larhumatologie.fr> consulté le 05/10/11

[47] Extrait du site Internet [http : 3W.rennes.univ-med](http://3W.rennes.univ-med) consulté le 05/10/11

[48] : Recommandation professionnelles : la PR diagnostic et prise en charge initiale HAS 2007 ([http :www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/))

[49] Extrait de la revue Rhumatos juin juillet 2007 vol 4 N°29

[50] Extrait du site internet www.cri-net.com

[51] Dossier pratique, groupe d'experts spécialisés dans la PR CRI Laboratoire AVENTIS

[52] RICHARD, GUILLAUME Methotrexate Traitements lourds ann dermatol Venerool 2007 ; 134 :923-6

[53] Recommandation CRI 2007 (<http://www.larhumato.com>)

[54] COFER Spondylarthrite ankylosante www.lecofer.org consulté le 20/10/11

[55] WENDLING Spondylarthrite ankylosante Encyclopedie Medicaux Chirurgicale
ELSEVIER MASSON SAS 14-230 A10 2010

[56] P.CLAUDEPIERRE, D.WENDLING Spondylarthrite ankylosante.EMC (Elsevier
Masson SAS) Paris 14-230-A10, 2009

[57] Extrait du site Internet : sfr.larhumatologie.fr/ consulté le 20/10/11

[58] Recommandations professionnelles HAS : Diagnostic, prise en charge
thérapeutique et suivi des spondylarthrites laboratoire Abbott Mars 2010

[59] S.JEAN Spondylarthropathies Institut Mère Enfant, annexe pédiatrique, Hôpital
sud via <http://www.alussa.org> consulté le 20/10/11

[60] Extrait de la revue RHUMATOS la pratique quotidienne en Rhumatologie Dossier
Le rhumatisme psoriasique, juin juillet 2005-vol 2 n°9

[61] Extrait du site Internet www.hopital-dcss.org consulté le 10/11/11

[62] Extrait du site Internet : www.aplcp.org consulté le 10/11/11

[63] Extrait du COFER psoriasis

[64] A.NOSBAUM, J-F.NICOLAS Physiopathologie du psoriasis, 2009, via site
Internet : http://allergo.lyon.inserm.fr/psoriasis_docs/Physiopathologie%20-%20Psoriasis.pdf consulté le 10/11/11

[65] Extrait du site Internet <http://dermato-info.fr> consulté le 15/11/11

[66] Extrait de l'item 123 PSORIASIS CNED

[67] GUILHOU.Psoriasis.Encyclopedie Médicale Chirurgicale (Elsevier, Paris), AKOS encyclopédie pratique de médecine, 2-0725,6p

[68] Lignes directrices canadiennes pour la prise en charge du psoriasis en plaques, première édition juin 2009 <http://www.dermatology.ca> consulté le 16/11/11

[69] : J.-J. GUILHOU, L. DUBERTRET, B. CRICKX, E. GROSSHANS Le psoriasis Ann Dermatol Venereol 2002; 129:2S113-2S118 via site Internet: <http://udsmed.u-strasbg.fr>

[70] Extrait du site Internet <http://www.abimelec.com> consulté le 16/11/11

[71] Extrait du site Internet www.snfge.asso.fr consulté le 20/11/11

[72] Haute Autorité de Santé. ALD n°24. Mai 2008. Via site Internet http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn

[73] Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique via site Internet <http://sist.education.gov.mg> consulté le 25/11/11

[74] Extrait de la revue du Rhumatisme, Traitement anti TNF alpha et suivie de la tolérance, Elviesier Masson dec 2010 vol 77 hors serie n°3

[75] Extrait du site internet www.antitnfalpha.fr consulté le 25/11/11

[76] Université de Lille : Conférence « journée de la pathologies infectieuse » Janvier 2005 Resultats de l'observatoire RATIO

[77] Extrait du site internet <http://www.respir.com/doc/abonne/base/TumorNecrosisFactor.asp> consulté le 30/11/11

[78] Extrait du site internet www.medqual.fr/pro/marie/ressources%20et%20informations/2-thera/antagoniste%20TNF%20alpha/621-antiTNF.pdf consulté le 30/11/11

[79] AFFSAPS :Recommandations nationales sur la prevention et la prise en charge des tuberculose survenant sous anti TNF alpha juillet 2005

[80] Extrait du site internet

Medqual :www.medqual.fr/pro/marie/RESSOURCES%20ET%20INFORMATIONS/1-CLINIQUES_GERMES/tuberculose/tuberculose%20MEQ consulté le 30/11/11

[81] Obervatoire RATIO, protocole d'études Extrait du site internet

http://www.bichat.inserm.fr/equipes/Emi0357/Obs_RATIO/PDF/PRO/Protocoles-Observatoires.pdf consulté le 30/11/11

[82] Infections opportunistes et anti TNF alpha Extrait du site internet

www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaire_desc/2007-janvier/DESC-jan07-antiTNF-salmon.pdf consulté le 3/12/11

[83] Cytokines et anti cytokines : Anti TNF alpha 2010 Extrait du site internet

www.pharmacomedicale.org/fiche-2340.html consulté le 3/12/11

[84] T.BARDIN, P.ORCEL. Traité des thérapeutiques rhumatologique « Situation à discuter en l'absence de consensus » p47

[85] Les lymphomes : Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens site

internet www.ligue-cancer.net/shared/brochures/lymphoms.pdf consulté le 15/12/11

[86] Extrait du site internet :

www.univ-rouen.fr/servelet/com.univ.utils.lectureFichierJoint consulté le 15/12/11

[87] P. ABIMELEC 02/2007 Dermatologue site internet www.abimelec.com/cancer-de-la-peau.htm # cancer_de_la_peau2 consulté le 15/12/11

[88] Carcinomes cutanés site internet www.univ-

rouen.fr/servelet/com.univ.utils.lectureFichierJoint ? consulté le 15/12/11

[89] SOLEIL : connaître les risques et s'en protéger. juillet 2011 site internet www.medqual.fr/grandpublic/sante-consil/784-SOLEIL.pdf consulté le 15/12/11

[90] Carcinomes cutanés Y.DENOUX ,N BOULIER et Y.LOUIS site internet www.medespace.com/cancero/doc/cutan.html consulté le 15/12/11

[91]Melanomes site internet http://www.abimelec.com/melanomes_malin.htm#ixzz1dpryHbPy consulté le 15/12/11

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES D'AMOR ET CRITERES D'ESSG (Extrait du site <http://sfr.larhumatologie.fr> consulté le 16/01/2012)

Critères de Spondylarthropathies d'Amor

Intérêt

La sensibilité de ces critères est de 92%, et leur spécificité de 98%.

Calcul

Il faut 6 points pour remplir les critères de classification

					POINTS
SIGNES	CLINIQUES	OU	HISTOIRE	CLINIQUE	1
1. douleurs nocturnes lombaires ou dorsales ou raideur matinale lombaire ou dorsale					
2. oligoarthritis asymétrique					2
3. douleur fessière			sans précision		1
douleur fessière à bascule					2
4. doigt ou orteil en saucisse					2
5. talalgie ou toute autre entésopathie					2
6. iritis					2
7. urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite					1
8. diarrhée moins d'un mois avant une arthrite					1
9. présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocolopathie chronique					2
SIGNES				RADIOLOGIQUES	2
10. Sacro-iliite (stade>2)					
TERRAIN				GENETIQUE	2
11. présence de l'antigène HLA-B27 ou antécédents familiaux de spondylarthrite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique					
SENSIBILITE	AU		TRAITEMENT		2
12. amélioration en 48 heures des douleurs par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou rechute rapide (<48 heures) des douleurs à leur arrêt					

Référence

Amor B., Dougados M.; Mijiyawa M. : Critères diagnostiques des spondylarthropahties. Rev Rhum 1990; 57 :85-9

Critères de Spondylarthropathies de l'ESSG

Intérêt

La sensibilité de ces critères pour le diagnostic de spondylarthropathies est de 87% et la spécificité de 96%.

Calcul

Il faut un critère majeur **et** un critère mineur pour remplir les critères de classification.

CRITERES MAJEURS	CRITERES MINEURS
<p>1. Synovites (passées ou présentes) asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs</p> <p>ou</p> <p>2. Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical (passées ou présentes) : présence des 3 à 5 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• début avant 45 ans• début progressif• améliorées par l'exercice• raideur le matin• depuis plus de 3 mois	<p>1. ATCD familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie.</p> <p>2. Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin.</p> <p>3. Infection génitale ou digestive (un mois avant arthrite).</p> <p>4. Entérocolopathie (antécédent ou en cours, de Crohn ou Rectocolite hémorragique)</p> <p>5. Enthésopathie (achilléenne ou plantaire)</p> <p>6. Douleur des fesses à bascule</p> <p>7. Sacro-iliite radiologique (stade 2-4 bilatéral ou 3-4 unilatéral selon la cotation suivante : 0= normal ; 1= possible ; 2= modérée ; 3= évoluée, 4= ankylose)</p>

Référence

Amor B., Dougados M.; Mijiyawa M. : Critères diagnostiques des spondylarthropathies. Rev Rhum 1990; 57 :85-9

ANNEXE 2 : CRITERES de BASDAI (Extrait du site internet <http://www.rhumato.info> consulté le 16/01/2012)

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent-----Extrême

2. Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent-----Extrême

3. Où situeriez-vous votre degré global de douleur/ gonflement articulaire en dehors du cou, du dos et des hanches ?

Absent-----Extrême

4. Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou la pression ?

Absent-----Extrême

5. Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent-----Extrême

6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

0 ----- $\frac{1}{2}$ -----1----- $\frac{1}{2}$ ----- 2 heures ou plus

Mode de calcul :

En premier lieu, calculer la moyenne aux réponses 5 et 6. Puis, calculer la moyenne des 5 valeurs (la valeur moyenne des réponses 5 et 6 et la valeur des réponses aux 4 premières questions). Le score va donc de 0 à 100.

ANNEXE 3 Score PASI – Psoriasis Area Severity Index (Extrait du site <http://www.lesantitnf.fr> consulté le 16/01/2012)

Le PASI (Psoriasis Area Severity Index) est un score permettant d'évaluer quantitativement la sévérité du psoriasis à partir de plusieurs paramètres :

- les lésions élémentaires (l'érythème, l'infiltration, la desquamation) cotées de 0 (absente) à 4 (très sévère)

- les surfaces atteintes, définies en 4 groupes : la tête, le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs. Chaque surface est cotée de 0 (aucune atteinte) à 6 (90% à 100% de la surface touchée)

- l'étendue des lésions, établie pour chaque groupe en pourcentage : tête (10%), membres supérieurs (20%) tronc (30%) et membres inférieurs (40%)

Le score PASI est obtenu par une équation pondérant chacun de ces paramètres. Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale).

Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3% de la surface corporelle évaluant de façon combinée l'érythème, l'induration et la surface.

Une réponse PASI 75 montre une diminution d'au moins 75% du score PASI initial.
Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète.

Nom-Prénoms :RIBEYROL Marine,Noémie
Titre de la thèse : LES ANTI TNF ALPHA : PRESENTATION, INDICATIONS ET
CONSEILS ASSOCIES À LEUR DELIVRANCE EN OFFICINE

Résumé de la thèse :

Les biothérapies font désormais partie de l'arsenal thérapeutique utilisé pour traiter certaines maladies inflammatoires chroniques telles que la Polyarthrite rhumatoïde, la Spondylarthrite ankylosante, le Psoriasis et sa forme rhumatismale ainsi que la maladie de Crohn. Les biothérapies utilisées actuellement et délivrées en officine de ville sont les agents anti TNF α , ENBREL® etanercept, HUMIRA® adalimumab, CIMZIA® certolizumab. Ces agents biologiques font preuve d'une grande efficacité, mais nécessitent un grand nombre de précautions. La mise en place ainsi que le suivi de ces traitements doivent être rigoureux, notamment à cause du risque important d'infection. Ainsi, afin de remédier le plus rapidement possible à d'éventuelles complications, la maîtrise de certaines notions par les professionnels de santé est indispensable.

Mots clés :

BIOThERAPIE ANTI TNF α , ENBREL®, HUMIRA®, CIMZIA®, MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES, CONSEILS.

Jury :

PRESIDENT : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

ASSESEURS : Madame C.BODIN-DUBIGEON, Maitre de conférence des
Universités en Pharmacologie, Faculté de pharmacie de
Nantes

Madame M-C MOREAU, Docteur en Pharmacie-Pharmacie de
BRETAGNE, Rue de Budapest, 44000 NANTES
